

---

---

# ESPEN Doporučené postupy pro enterální výživu: Nechirurgická onkologie

**Klíčová slova:** doporučený postup; klinická praxe; založený na důkazech; enterální výživa; sondová výživa; perorální nutriční doplňky; onkologie; radioterapie; transplantace kostní dřeně; chemoterapie; malnutrice; proteino-energetická podvýživa; kachexie; chátání

**Souhrn:** Enterální výživa (EV) cestou perorálních nutričních doplňků (PND) a sondové výživy nabízí možnost zvýšení nebo zajištění příjmu nutrientů v případech, kdy není normální příjem stravy adekvátní.

Tyto doporučené postupy podávají doporučení založená na důkazech pro použití PND a sondové výživy u onkologických pacientů. Byly vyvinuty interdisciplinární skupinou expertů v souladu s oficiálně přijatými standardy a jsou založeny na všech relevantních publikacích od roku 1985. Byly diskutovány a přijaty v konsensus-konferenci.

Proteino-energetická podvýživa a kachexie se objevují často u onkologických pacientů a jsou indikátorem špatné prognózy. EV by měla být zahájena, pokud již podvýživa existuje nebo pokud je příjem stravy významně snížen po více než 7–10 dní. Standardní formule jsou pro EV doporučovány. Nutriční nároky jsou obecně srovnatelné s neonkologickými subjekty. U kachektických pacientů mohou pomoci zlepšit nutriční stav metabolické modulátory jako progestiny, steroidy a možná eikosapentaenová kyselina. EV je indikována preoperačně 5–7 dnů u onkologických pacientů podstupujících velký břišní chirurgický výkon. Během radioterapie hlavy/krku a gastrointestinálních oblastí zabrání nutriční poradenství a PND váhovému úbytku a přerušení radioterapie. Rutinní EV není indikována během (vysokodávkované) chemoterapie.

**Zkratky:** PND, perorální nutriční doplňky; EV, enterální výživa. Používá se jako obecný termín zahrnující obojí, jak PND, tak sondovou výživu. Je-li některá modalita diskutována samostatně, je to specifikováno v textu; Normální strava/normální výživa, normální dieta, jak ji nabízejí cateringové systémy nemocnic včetně speciálních diet; PEG, perkutánní endoskopická gastrostomie

Plná verze tohoto článku je dostupná na [www.espen.org](http://www.espen.org).

© 2006 Evropská společnost klinické výživy a metabolismu. Všechna práva vyhrazena.

## Souhrn prohlášení: Nechirurgická onkologie

Subjekt	Doporučení	Stupeň <sup>144</sup>	Číslo
<b>Obecně</b>	Nutriční hodnocení onkologických pacientů má být prováděno často a nutriční intervence zahájena časně, jakmile jsou odhaleny deficity.	C	1.1
	Nejsou žádná spolehlivá data ukazující jakýkoliv efekt enterální výživy na růst tumoru. Pouhé teoretické úvahy by tudíž neměly mít žádný vliv na rozhodnutí o výživě onkologických pacientů.	C	4.1
<b>Indikace</b>			
<b>Obecné</b>	Zahaj nutriční terapii, pokud podvýživa již existuje nebo, pokud se předpokládá, že pacient nebude schopen jíst > 7 dní.	C	2.2
	Zahaj enterální výživu, pokud se očekává inadekvátní příjem stravy (< 60 % odhadovaného energetického výdeje po > 10 dní). Rozdíl mezi aktuálním příjmem a vypočítanou potřebou má být doplněn.	C	2.2
	U pacientů ztrácejících hmotnost pro nedostatečný příjem má být poskytnuta enterální výživa ke zlepšení nebo udržení nutričního stavu	B	2.3
<b>Perioperačně</b>	Pacienti v těžkém nutričním riziku mají prospěch z nutriční podpory podávané 10–14 dní před velkým chirurgickým výkonem, dokonce i kdyby měla být operace odložena.	A	3.1
<b>Během radioterapie nebo radiochemoterapie</b>	Použij intenzivní dietologické poradenství a perorální nutriční doplňky ke zvýšení příjmu stravy a k zabránění váhového úbytku spojeného s terapií a k prevenci přerušování radioterapie.	A	3.2
	Rutinní enterální výživa není během ozařování indikována.	C	3.2
<b>Během chemoterapie</b>	Rutinní enterální výživa během chemoterapie nemá žádný efekt na odpověď tumoru k chemoterapii nebo na nežádoucí účinky spojené s chemoterapií a proto není považována za užitečnou.	C	3.3
<b>Během transplantace kostní dřeně</b>	Rutinní použití enterální výživy není doporučeno.	C	3.4
	Pokud perorální příjem klesne, může být v jistých situacích dána přednost parenterální výživě před sondovou (tj. zvýšené riziko krvácení a infekcí spojené se zaváděním enterální sondy u imunokompromitovaných a trombocytopenických pacientů.	C	3.4
<b>U inkurabilních pacientů</b>	Poskytuj enterální výživu k minimalizaci váhového úbytku tak dlouho, jak pacient souhlasí a pokud ještě nezačala fáze umírání.	C	3.6
	Je-li konec života velmi blízko, většina pacientů potřebuje pouze malá množství stravy a tekutin ke snížení pocitu hladu a žízně.	B	3.6
	Malá množství tekutin mohou také pomoci zabránit stavům zmatenosti způsobeným dehydratací.	B	3.6
	Subkutánně podávané tekutiny v nemocnici nebo v domácím prostředí mohou pomoci a poskytnout vehikulum pro podávání léků.	C	3.6
<b>Podávání</b>	Preferuj enterální cestu, kdykoli je to možné.	A	3.1
	Podávej předoperačně enterální výživu přednostně před přijetím do nemocnice.	C	3.1

<b>Cesta podávání</b>	Použij sondovou výživu, jestliže obturující tumor hlavy, krku nebo jícnu interferuje s polykáním nebo očekává-li se těžká lokální mukositis.	C	3.2
<b>Během radio- nebo radio-chemoterapie</b>	Sondová výživa může být podávání transnasálně nebo perkutánně. Protože ozařování způsobuje mukositudu v dutině ústní a jícnu, může mít přednost perkutánní gastrostomie (PEG).	C	3.2
<b>Typ přípravku</b>			
<b>Obecně</b>	Použij standardní formuli. Pokud se týká $\omega$ -3 mastných kyselin, důkazy z kontrolovaných klinických studií jsou rozporné/kontroverzní a v současné době není možný žádný přesný závěr s ohledem na zlepšený nutriční stav/tělesné funkce. Je nepravděpodobné, že $\omega$ -3 mastné kyseliny prodlužují přežití u pokročilé malignity.	C	2.5
<b>Perioperačně</b>	Použij předoperačně enterální výživu přednostně imunomodulačními preparáty (arginin, $\omega$ -3 mastné kyseliny, nukleotidy) po dobu 5–7 dní u všech pacientů, podstupujících velkou břišní operaci, nezávisle na jejich nutričním stavu.	A	3.1
<b>Během transplantace kostní dřeně</b>	Enterální podávání glutaminu nebo kyseliny eikosapentaenové není doporučeno pro data, která nevedla k jednoznačnému závěru.	C	3.5
<b>Léková terapie</b>	Za přítomnosti systémového zánětu jsou doporučeny farmakologické postupy, navíc k nutriční terapii, k modulaci zánětlivé odpovědi. U kachektických pacientů jsou doporučeny steroidy nebo progestiny ke zvýšení chuti k jídlu, modulaci metabolických poruch a prevenci zhoršení kvality života. Podávej steroidy krátkodobě pouze při zvážení benefitu a nežádoucích vedlejších účinků. Zvažuj riziko trombózy při terapii progestinem.	C	3.5
		A	2.4
		C	2.4
		C	2.4

Stupeň: stupeň doporučení; číslo odpovídá číslu prohlášení v textu.

## 1. Tumor a nutriční stav

### 1.1 Co je nádorová kachexie?

U většiny pacientů s nádorovým onemocněním jsou aktivovány systémové proinflatorní procesy. Výsledné metabolické změny zahrnují inzulínovou rezistenci, zvýšenou lipolýzu a vysokou normální nebo zvýšenou oxidaci lipidů se ztrátou tělesného tuku, zvýšený obrát proteinů se ztrátou svalové hmoty a zvýšenou produkcí proteinů akutní fáze.

Systémová zánětlivá reakce, která se vyvíjí u většiny zhoubných nádorů, je významnou příčinou ztráty chuti k jídlu (anorexie) a poklesu hmotnosti. Syndrom se sníženým apitem, váhovým úbytkem, metabolickými změnami a zánětlivým stavem se nazývá kachexie, nádorová kachexie nebo syn-

drom nádorové kachexie-anorexie (CACS, cancer anorexia-cachexia syndrome).

Tyto metabolické alterace jsou indukované cytokiny. Nedovolují kachektickým pacientům znovu zvýšit tělesnou buněčnou hmotu (BCM) během nutriční podpory. Jsou spojeny se zkrácenou předpokládanou dobou života (III). Nelze je zmírnit pouze exogenně přiváděnými nutrienty. Pokusy modulovat tyto změny jinými prostředky by měly být začleněny do systému péče o pacienty s nádorovým onemocněním (C). Nutriční hodnocení pacientů s nádorovým onemocněním má být prováděno často a nutriční intervence zahájena časně, jakmile jsou nedostatky objeveny (C).

**Komentář:** Jelikož oba stupně podvýživy, střední i těžká, jsou časté u pacientů s maligní chorobou,

mnoho pacientů s nádory má zvýšené zánětlivé markery.<sup>1-4</sup> Pozorované uvolňování cytokinů, katabolických hormonů a dalších regulačních peptidů se zdá být primární reakcí hostitelské tkáně u pacienta s nádorovým onemocněním.<sup>1-3</sup> Navíc substance produkované nádorovými buňkami, jako je nádorový tuk mobilizující faktor (LMF, lipid mobilising factor) a proteolýzu indukující faktor (PIF, proteolysis inducing factor), mohou přispět dalšími katabolickými signály a dále stimulovat produkci cytokinů a odpověď akutní fáze.<sup>5,6</sup> Systémová zánětlivá reakce je pravděpodobně příčinou ztráty chuti k jídlu<sup>7</sup> a ztráty tělesné hmotnosti<sup>8-11</sup> a může urychlit progresi nádoru.<sup>12,13</sup> Metabolické změny indukované cytokiny také brání kachektickým pacientům znovu získat tělesnou buněčnou hmotu během nutriční podpory<sup>14</sup> a jsou spojeny s kratším přežitím.<sup>4,6, 8, 15-17</sup>

Porušená glukózová tolerance způsobená inzulínovou rezistencí byla časným nálezem u pacientů s nádorovým onemocněním.<sup>18</sup> Poměr inzulínu ke katabolickým hormonům je alterován a zvýšená sekrece kortisolů stejně jako snížený poměr inzulín: kortisol jsou běžné.<sup>2, 19</sup> Výsledkem je zvýšený obrat glukózy a glukoneogeneza.<sup>3</sup>

Váhový úbytek u pacientů s nádorovým onemocněním je doprovázen ztrátou tuku stejně jako zvýšenými plazmatickými hladinami triacylglycerolů. Oxidace lipidů může být normální nebo zvýšená. Zůstává nejasné, co způsobuje změny lipidového metabolismu.<sup>2</sup> Je však často pozorována zvýšená lipolýza.<sup>20,21</sup> Současně je buď oxidace lipidů zvýšena<sup>21-23</sup> nebo v normálním rozmezí,<sup>24</sup> zatímco oxidace glukózy je narušená. Tato pozorování mohou být použita k podpoře doporučení zvýšit poměr tuk/sacharidy při výživě pacientů s nádorovým onemocněním.

Proinflamatorní prostředí<sup>5,25</sup> indukuje proteolýzu kosterního svalstva,<sup>3,26</sup> která ústí ve ztrátu svalové hmoty a simultánně vede ke zvýšené produkci proteinů akutní fáze. V časném stadiu je aktivován proteolytický systém zvaný ATP- a ubiquitin dependentní proteasom.<sup>27,28</sup> Pak by ovšem kachexie neměla být již považována za *pozdní* fenomén. Spíše bychom ji měli vnímat jako fenomén, kterému lze částečně předejít, jehož začátek může být alespoň oddálen prostředky farmakologické a nutriční intervence, neboť metabolické a molekulární mechanismy, které nakonec vedou k fenotypickému vzorci anorexie-kachexie, jsou funkční již v časných stádiích růstu nádoru a rozvoje nádorové nemoci.<sup>29</sup>

## 1.2 Ovlivňuje nádorové onemocnění nutriční stav?

Ano. Váhový úbytek je často prvním symptomem, který se objevuje u pacientů s nádorovým onemocněním. V závislosti na druhu nádoru se váhový úbytek popisuje u 30–80 % pacientů a je závažný (>10 % původní hmotnosti) asi u 15 % pacientů (IIb).

**Komentář:** Váhový úbytek předcházející diagnózu nádoru se objevuje u mnoha skupin pacientů v 31–87 % podle druhu nádoru<sup>30-33</sup> (III). Závažné nechtěné zhubnutí o více než 10 % původní hmotnosti za posledních 6 měsíců se vyskytovalo u 15 % všech pacientů již v době diagnostiky.<sup>30</sup> 85 % pacientů s nádorem pankreatu nebo žaludku v čase diagnózy zhublo a u 30 % byl váhový úbytek závažný.<sup>30</sup> Jak tíže, tak frekvence váhového úbytku korelovala se stádiem tumoru<sup>34</sup> (III). Protinádorová léčba, jejíž toxicita převládá odpověď nádoru, je poměrně často spojena s anorexií a dalším váhovým úbytkem<sup>35, 36</sup> (IV).

## 1.3 Ovlivňuje nutriční stav klinický průběh a prognózu?

Zhoršený nutriční stav je spojován se sníženou kvalitou života, nižší úrovní aktivity, zvýšenými vedlejšími účinky léčby, redukcí odpovědi tumoru na léčbu a sníženým přežitím (IIb). Příčinný vztah však zatím nebyl stanoven.

**Komentář:** Longitudinální studie ukázaly, že prognóza pacientů s nádorovým onemocněním a váhovým úbytkem je horší než u pacientů se stabilní hmotností. Jsou více vyjádřené vedlejší účinky léčby,<sup>33</sup> je narušena odpověď na protinádorovou léčbu,<sup>30,33,37</sup> je snížena úroveň aktivity,<sup>30,33</sup> subjektivní kvality života<sup>33,38</sup> a přežití<sup>30,33, 37-43</sup> (IIb; III). Vedle sepse je kachexie nejběžnější příčinou smrti u nádorů; představuje 5–25 %<sup>44-47</sup> (III).

Recentní studie ukázala, že nejmocnějším prediktorem neutropenie po chemoterapii u pacientek s karcinomem prsu byl celková tělesná dusík<sup>48</sup> (III).

Podvýživa se proto stává markerem závažnosti choroby a špatné prognózy, ačkoliv ještě nebylo stanoveno, zda podvýživa jako taková má přímý vliv na prognózu nezávisle na základní chorobě.

## 1.4 Ovlivňuje nádorové onemocnění energetický výdej?

Nádorové onemocnění samotné nemá stálý vliv na klidový energetický výdej. Onkologická léčba však může energetický výdej modulovat (III).

**Komentář:** Klidový energetický výdej (REE, resting energy expenditure) může být nezměněný, zvýšený nebo snížený ve vztahu k předpokládanému energetickému výdeji. Energetické nároky pacientů s nádorovým onemocněním mají být proto považovány za normální, nejsou-li zde specifická data ukazující něco jiného. Asi u 25 % pacientů s aktivním nádorem byl klidový energetický výdej (REE) měřený metodou indirektní kalorimetrie, považovanou za zlatý standard, o více než 10 % vyšší, u 25 % o více než 10 % nižší než předpokládaný energetický výdej. Rozsah nebo směr

této odchylky nelze v individuálních případech předpovídat<sup>49,50</sup> (III). Střední hodnota ve skupině pacientů s nádorem se neliší od střední hodnoty u zdravých subjektů<sup>50,51</sup> (III). Studie u subjektů s různými nádory hlásí normální klidový energetický výdej (REE) u pacientů s karcinomem žaludku nebo kolorekta<sup>52,53</sup> (III) a vyšší než předpokládaný REE u subjektů s karcinomem pankreatu nebo plic<sup>53–55</sup> (III). Zvýšení klidového energetického výdeje (REE) u karcinomu plic je dáno přítomností systémové zánětlivé odpovědi<sup>56</sup> (III). Podrobnější výzkum u pacientů s malobuněčným tumorem plic nebo karcinomem pankreatu ukázal relativní vzestup klidového energetického výdeje (REE), zatímco úroveň fyzické aktivity a celkový energetický výdej (TEE, total energy expenditure) byly sníženy, srovnáme-li je s predikovanými hodnotami pro zdravé jedince<sup>54, 55</sup> (III).

Nemůže-li být klidový energetický výdej (REE) změřen v individuálních případech, je přijatelná vypočítaná hodnota celkového energetického výdeje (TEE) podle rovnic.

Pro stanovení celkového energetického výdeje (TEE) je pro neobézní pacienty možno použít následující přibližné pravidlo počítající s aktuální tělesnou hmotností:

- chodící pacienti 30–35 kcal/kg/d
- ležící pacienti 20–25 kcal/kg/d.

Tyto odhady jsou méně přesné pro těžce podvyživené pacienty (aktuální TEE na kilogram je v této skupině vyšší) a pro obézní subjekty (aktuální TEE na kilogram je nižší). Přesnější odhady REE mohou být získány z publikovaných referenčních výpočtů odvozených od zdravých subjektů<sup>57–59</sup> (III).

Existuje několik nekonzistentních dat týkajících se vlivu protinádorové terapie na energetický výdej. Hansel et al. studovali 15 pacientů s kolorektálním karcinomem a nepozorovali žádný vliv kurativní operace nebo metastáz do jater na klidový energetický výdej (REE)<sup>52</sup> (III). Fredrix et al. porovnávali REE u zdravých kontrol a 104 pacientů s karcinomem žaludku nebo kolorekta a 40 pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic před operací a 1 rok po operaci. Subjekty s nádory zažívacího traktu měly normální klidový energetický výdej (REE), který lehce vzrůstal po operaci, zatímco pacienti s karcinomem plic měli zvýšený REE, který po kurativní resekci klesl, ne však, pokud se nádor objevil znovu<sup>53</sup> (III). Léčba chemoterapií u dvanácti pacientů s nově diagnostikovaným malobuněčným karcinomem plic snížila jak cirkulující mediátory zánětu, tak REE<sup>60</sup> (III).

### 1.5 Potřebují pacienti s nádorovým onemocněním zvláštní složení nutričních složek?

Standardní přípravky jsou doporučeny pro enterální výživu (EV) pacientů s nádorovým onemocněním (C).

**Komentář:** Neexistují žádná data z kontrolovaných studií nabízející nějakou nádorově specifickou enterální formuli. Vzhledem k tomu, že glukózová tolerance může být porušena<sup>18</sup> (III), zatímco oxidace lipidů je normální nebo zvýšena,<sup>21–24</sup> mohly by být tuky preferovaným substrátem pro pacienty s nádorovým onemocněním. Pouze několik studií však porovnávalo výživu bez tuku a výživu s tukem a nenašly žádný jasný rozdíl v efektivitě<sup>61</sup>: v těchto studiích nebyla použita enterální, ale parenterální cesta výživy. Standardní přípravky proto mohou být bezpečně a efektivně užity (IV).

Optimální příjem dusíku pro pacienty s nádorovým onemocněním nemůže být v současné době určen.<sup>61</sup> Doporučení se pohybují mezi minimální hodnotou dodávaného proteinu 1 g/kg/d<sup>62</sup> a cílovou hodnotou 1,2–2 g/kg/d<sup>61</sup> (IV). Speciální případ metabolického modulování pomocí  $\omega$ -3 mastných kyselin je zvažován v odstavci 2.5 této kapitoly.

Nejsou dostupná žádná data – jiná než perioperační výživa – o efektu přípravků obohacených glutaminem nebo jinými imunomodulačními substancemi na nutriční stav pacientů s nádorovým onemocněním.

Při pocitech sytosti a odmítání plné dávky předepsané EV, mohou být upřednostněny vysokoenergetické a vysokoproteinové formule (IV).

Výživa musí být doplněna elektrolyty, vitamíny a stopovými prvky.<sup>63</sup> Doporučení pro enterální výživu jsou založena na hodnotách RDA/AI.<sup>64</sup> Vzhledem k tomu, že jsou u pacientů s nádorovým onemocněním zvýšeny markery oxidačního stresu a sníženy hladiny antioxidantů<sup>65</sup> (III), mohl by být včleněn dovětek o zvýšených dávkách antioxidantních vitamínů; nejsou však žádná data demonstrující klinický benefit.

## 2. Indikace a cíle EV

### 2.1 Jaké jsou specifické nutriční cíle pro pacienty s nádorovým onemocněním?

Terapeutický cíl pro pacienty s nádorovým onemocněním je zlepšení funkce a výsledků:

- prevencí a léčbou podvýživy
- zvýšením efektu protinádorové terapie
- redukcí vedlejších účinků protinádorové léčby
- zlepšením kvality života.

**Komentář:** Zlepšení přežití díky nutričním intervencím nebylo dosud přesvědčivě prokázáno. Mělo by však být zváženo i to, že hlavní příčinou nedostatku důkazů pro zlepšení přežití je fakt, že všechny randomizované kontrolované studie zahrnovaly z etických důvodů pouze ty pacienty s nádorovým onemocněním, kteří měli dobrý perorální příjem, normální hmotnost a neměli významný váhový úbytek. Pacienti s nádorovým onemocněním, kteří nemohou polykat, budou hladovět, ale mohou přežívat několik měsíců se sondovou výživou.

V malé randomizované studii (n=60) významně prodloužily přežití pacientů s pokročilým nádorovým onemocněním perorální doplňky s rybím olejem<sup>66</sup> (Ib). Studijní populace však byla malá a heterogenní a žádná jiná randomizovaná kontrolovaná studie zatím neukázala podobnou výhodu pro přežití.

Současná studie u pacientů s kolorektálním karcinomem podstupujících radioterapii ukazuje, že nutriční poradenství zlepšuje výsledný stav pacientů (nutriční stav, Subjective Global Assessment a dotazník kvality života Evropské organizace pro výzkum a léčbu rakoviny (EORTC, European Organisation for Research and Treatment of Cancer). Nutriční poradenství se jeví tak efektivní jako vysokoenergetické a vysokoproteinové perorální nutriční doplňky během radioterapie, zatímco po třech měsících radioterapie „to byla jediná metoda, která stále měla významný vliv na výsledný stav pacientů“.<sup>67</sup>

EV dovoluje dokončit radioterapii bez přerušení<sup>68,69</sup> a perioperační EV může redukovat komplikace u velkých břišních operací pro nádor (viz též odstavec 3.2).

## 2.2 Kdy má být EV zahájena?

Nutriční terapie má být zahájena, je-li pacient již v pásmu podvýživy nebo ještě se předpokládá, že pacient nebude moci jíst déle než 7 dní. EV má být také zahájena, předpokládá-li se nedostatečný příjem stravy (< 60 % odhadovaného energetického výdeje) po více než 10 dní (C).

EV má substituovat rozdíl mezi aktuálním příjmem a kalkulovanými nároky (C).

**Komentář:** Navzdory nekonzistentním údajům se skupina pracující na konsensu dohodla na výše uvedené doporučení. Několik skupin a nutričních společností publikovalo doporučené postupy týkající se započítání EV u pacientů se sníženým perorálním příjmem.<sup>70-75</sup> Tato doporučení jsou obecně založena na klinických zkušenostech nebo zprávách komise expertů. Je-li příjem výživy chronicky snížen, lze očekávat odpovídající váhový úbytek a současně zhoršení prognózy (viz. též odstavec „Ovlivňuje nádorové onemocnění nutriční stav?“). Ke stanovení sníženého příjmu stravy obvykle postačuje jednoduchý 24 hodinový záznam. Pokud je toto v jednotlivých případech obtížné, může být dostačující zeptat se pacienta, zda se jeho příjem snížil o 50 % (nízký příjem) nebo o 25 % (minimální příjem) proti jeho obvyklému příjmu před začátkem choroby.

## 2.3 Může EV udržet nebo zlepšit nutriční stav u pacientů s nádorovým onemocněním?

Ano. U pacientů, kteří ztrácejí hmotnost díky nedostatečnému nutričnímu příjmu, může být EV

podávána k udržení nebo zlepšení nutričního stavu (B). To může přispět též k udržení kvality života (Ib).

Je však extrémně obtížné dosáhnout anabolismu celkového tělesného proteinu u pacientů s nádorovým onemocněním a současně přítomným systémovým zánětem. V těchto situacích jsou doporučeny vedle nutričních intervencí i farmakologické zásahy k modulaci zánětlivé odpovědi (C).

**Komentář:** V současném systematickém přehledu hodnotili Baldwin a Parsons 24 randomizovaných studií porovnávající nutriční poradenství samotné, perorální nutriční doplňky (PND) samotné a nutriční poradenství plus perorální nutriční doplňky u lidí s podvýživou na podkladě nemoci. Do tohoto přehledu bylo zahrnuto deset studií s pacienty s nádorovým onemocněním<sup>76</sup> (Ib). Žádné významné rozdíly v mortalitě nebo morbiditě mezi léčebnými skupinami nebyly. Avšak ti, kteří dostávali PND, přibrali významně více nebo zhubli významně méně než ti, kteří podstoupili pouze nutriční poradenství. Bohužel pouze dvě studie u pacientů s nádorovým onemocněním byly pro toto srovnání hodnotitelné<sup>76</sup> (Ib).

Nutriční intervence může zabránit anebo alespoň zmírnit zhoršení nutričního stavu v době, kdy je normální perorální příjem ještě možný, ale je nedostatečný k pokrytí nutričních nároků. Bozzetti hodnotil studie s enterální výživou u nádorové kachexie a našel stabilizující efekt této léčby v situacích, kde se zhoršení nutričního stavu předpokládalo<sup>77</sup> (III). Lindh et al. dokázali zadržet váhový úbytek podáváním 30–40 kcal/kg/d sondovou výživou pacientům s pokročilým nádorem zažívacího traktu, kteří hmotnost ztráceli<sup>78</sup> (III). Pokračující váhový úbytek se také podařilo zastavit u 93 pacientů s orofaryngeálními nádory a karcinomem jícnu podáváním enterální výživy PEGem<sup>79</sup> (III). Podobné výsledky byly nalezeny u 20 pacientů s karcinomem plic, prsu nebo ovaria při užívání PND<sup>80</sup> (III) a u 200 pacientů s neresekovaným karcinomem pankreatu při užívání PND, které byly u poloviny pacientů obohaceny rybím olejem<sup>81</sup> (IIa). V jiných studiích byl pozorován menší váhový úbytek při EV u nádorů hlavy a krku a nádorů jícnu<sup>82-84</sup> (III).

Insering et al. nedávno demonstrovali menší váhový úbytek, lepší kvalitu života při intenzivním nutričním poradenství a PND nabízených ambulantním onkologickým pacientům, kteří podstoupili radioterapii pro nádory hlavy a krku nebo zažívacího traktu, ve srovnání se standardní terapií<sup>85</sup> (Ib).

Ravasco et al. randomizovali 111 ambulantních pacientů s kolorektálním karcinomem, odeslaných k radioterapii, k nutričnímu poradenství, vysokoproteinovým PND nebo k samotnému ozařování bez poradenství či PND. Ačkoliv nepozorovali žádný rozdíl ve váhovém úbytku mezi těmito třemi skupinami, nu-

triční poradenství a PND vedly k signifikantně lepšímu příjmu energie i proteinů a ke zlepšení ve funkčních škálách kvality života<sup>67</sup> (Ib).

Za přítomnosti systémového zánětu je extrémně obtížné znovu nabýt ztracenou tělesnou hmotu pouze dodáváním energie a substrátů.<sup>2,8,10,14,86,87</sup> Vzhledem k tomu, že zvrátit tento proces je nemožné bez efektivní protinádorové léčby, rozhodla se Etická komise Baylor College v Houstonu („nepředpokládá-li se žádný fyziologický prospěch“) prohlásit použití PEGu u pacientů se syndromem maligní anorexie-kachexie za neetické a odmítnout jej.<sup>88</sup> Tento extrémní postoj byl dotazován v detailním německém komentáři, neboť existují důkazy o tom, že udržování hmotnosti nebo minimalizace váhového úbytku nutriční intervencí může vést k zachování schopnosti pohybu a kvality života.<sup>89</sup> Dále musí být vzato v úvahu, že naprostý nedostatek makronutrientů je u nemocných spojen se značnou mortalitou během několika týdnů. Proto pacienti, kteří nejsou schopni jíst a zemřeli by dříve hladu než na progresi tumoru, mohou mít prospěch z nutriční podpory.

#### 2.4 Mohou modulatory metabolismu zvýšit nutriční příjem?

Steroidy nebo progestiny jsou doporučeny pro zvýšení apetitu (prevence váhového úbytku), úpravu metabolických změn a předcházení zhoršené kvality života u kachektických nemocných (A).

Steroidy mají být přednostně podávány pouze krátkodobě a jejich vedlejší účinky zváženy proti jejich přínosu (C). Riziko trombózy během léčby progestinem musí být vzato v potaz (C).

**Komentář:** Randomizované kontrolované studie<sup>90,91</sup> (Ib) ukázaly, že steroidy mohou zlepšit apetit, zmírnit neaseu, intenzitu bolesti a/nebo parametry subjektivní kvality života (pět studií) a že progestin zlepšil chuť k jídlu, nutriční příjem, tělesnou hmotnost a náladu (devět studií). Může být dosaženo stabilizace nebo zlepšení tělesné tukové hmoty, ale žádný vliv na beztukovou nebo svalovou hmotu nebyl hlášen.<sup>92–95</sup> Jedna randomizovaná kontrolovaná studie nepozorovala žádný efekt progestinu (38 pacientů s nádorem, 480 mg megestrol acetátu po 12 týdnů)<sup>93</sup> (Ib). Dva systematické přehledy randomizovaných studií o progestinu u nádorové anorexie nebo kachexie našly signifikantní přínos progestinů pro chuť k jídlu, přírůstek hmotnosti a kvalitu života<sup>96,97</sup> (Ia). Mezi antianorektické mechanismy působení progestinů může být zahrnut pokles hladiny cytokinů<sup>98, 99</sup> (III).

Androgeny mohou indukovat přírůstek hmotnosti, ale jsou méně efektivní než steroidy nebo progestiny ve stimulaci chuti k jídlu a perorálního příjmu; vedlejší účinky terapie androgeny jsou ale méně časté než

během léčby steroidy a jsou srovnatelné s vedlejšími účinky u progestinů<sup>100</sup> (Ib).

$\omega$ -3 mastné kyseliny jsou kompetitivními antagonisty  $\omega$ -6 prekursoru eikosanoidu kyseliny arachidonové a konvertují se na méně aktivní pro-inflamatorní mediátory.<sup>101</sup>  $\omega$ -3 mastné kyseliny byly studovány u pacientů s nádory, protože zlepšují chuť k jídlu a mají vliv na tělesnou hmotnost (viz 2.5).

#### 2.5 Je suplementace $\omega$ -3 mastnými kyselinami přínosná u pacientů s nádorovým onemocněním?

Důkazy z randomizované klinické studie jsou protichůdné/kontroverzní a v současné době není možné dojít k žádnému definitivnímu závěru týkajícího se zlepšeného nutričního stavu/fyzických funkcí (C). Je nepravděpodobné, že  $\omega$ -3 mastné kyseliny prodlouží přežití u pokročilé rakoviny.

**Komentář:** Kyselina eikosapentaenová (EPA) může být podávána v kapslích jako směs mořských triacylglycerolů (rybí olej) nebo jako částečně purifikovaný etylester. EPA byla také podávána (jako rybí olej) v kombinaci s vysokoproteinovými a vysokoenergetickými PND nebo v kombinaci s jinými agens proti kachexii jako je megestrol acetát.

Existují pouze dvě *placebem* kontrolované randomizované studie dostatečného trvání (> 4 týdny), které hodnotí hmotnost, funkce nebo přežití jako primární cíle. Gogos et al. (n = 60) se nezabývali účinkem EPA na nutriční stav, ale ukázali signifikantní prodloužení přežití<sup>66</sup> (Ib). Studijní populace však byla malá a heterogenní a žádná jiná randomizovaná kontrolovaná studie neukázala výhody pro přežití ve větví, která dostávala EPA.

Skotská studie (ESPEN 2005, n = 518) ukázala nesignifikantní, ale potenciálně klinicky relevantní léčebný efekt na hmotnost (P = 0,06) a fyzické funkce (P = 0,04) při dávce 2 g, ale nikoli při 4 g dietyleru EPA (Ib). Ochota dodržovat režim, který spočívá v užívání kapslí, nebyla dosud uvedena, ale může být různá v obou léčebných ramenech.

V malé randomizované, ale nekontrolované studii Takatsuka et al. podal zprávu o 16 pacientech (po sobě jdoucích), z nichž 7 dostávalo perorálně 1,8 g EPA 30 dnů před a asi 180 dnů po transplantaci kostní dřeně<sup>102</sup> (IIa). EPA snížila hladinu prostanoidů a cytokinů, komplikací po transplantaci kostní dřeně bylo méně a přežití bylo signifikantně delší ve skupině léčené EPA.

Existují dvě další randomizované kontrolované studie (> 4 týdny trvání), kde byla testována EPA (jako rybí olej) v kombinaci s PND proti alternativnímu režimu. Ve studii uspořádané Fearonem et al. (n = 200) byla EPA/PND porovnávána se samotnými PND<sup>81</sup> (Ib). V analýze intention-to-treat nevyplývala žádná výhoda z přidání EPA k PND. Ochota k užívání však byla

suboptimální (pouze 70 % zamýšlené dávky) a měření plazmatických hladin EPA odhalilo, že podstatná část pacientů ve větvi s PND užívala rybí olej v kapslích. Ve studii, kterou provedl Jatoi et al. (n = 410) byly EPA/PND srovnávány se samostatně podávaným megestrol acetátem nebo s megestrol acetátem doplněným o EPA/PND<sup>103</sup> (Ib). Autoři uzavírají, že EPA/PND ani samotné ani v kombinaci s megestrol acetátem nezvýšily hmotnost ani nezlepšily apetit více než megestrol acetát samotný. Tuto studii je těžko interpretovat, protože primární cíl byl váhový přírůstek více než 10 %. Nebylo měřeno složení těla a je proto obtížné vyloučit možnost, že by retence tekutin (známý vedlejší účinek megestrol acetátu) zmátla výsledek studie. Navíc nebyla měřena compliance.

Další důkaz je rozporný. V krátkodobé (dva týdny trvající) placebem kontrolované studii studoval Bruera et al. 60 hubnoucích pacientů s nádorovým onemocněním a nenalezl žádný efekt EPA v dávce 1,8 g/den na chuť k jídlu, únavnost, neuseu, tělesnou a duševní pohodu (well-being), kalorický příjem, nutriční stav nebo funkce<sup>104</sup> (Ib). Vstřebaná EPA se akumuluje ve tkáních postupně a dva týdny jsou příliš krátká doba na to, aby navodily klinicky měřitelné účinky.<sup>105</sup>

Současné nálezy získané z nekontrolované studie fáze II naznačují, že  $\omega$ -3 mastné kyseliny mohou navodit stabilizaci nebo přírůstek hmotnosti v malé podmnoužině pacientů s nádorovou kachexií, pokud pacienti dostávali EPA v dávce 4,7 g/den, což je více než dvakrát tolik, než bylo podáváno v dříve publikovaných studiích fáze III<sup>105</sup> (IIb). Podobně ve velmi malé randomizované studii použili 4,9 g EPA a 3,2 g dokosahexaenové kyseliny u pacientů s nádorovou kachexií a pozorovali častěji stabilizaci hmotnosti ve srovnání s kontrolní skupinou<sup>106</sup> (Ib).

Účinnost léčby EPA/PND se zdá být kriticky závislá na ochotě pacientů tyto přípravky užívat. Mimo anorexii je pacientova compliance k předepsaným vysokoenergetickým, vysokoproteinovým EPA/PND omezena nepříjemnou pachutí po požití, na kterou si často stěžují. Proto bude nezbytné upravit chutnost EPA/PND, aby se zvýšila ochota pacientů k léčbě a – doufejme – i její efektivita.

Výsledky dalších studií se očekávají.

### 3. EV ve speciálních situacích

#### 3.1 Jaká je indikace perioperační EV u pacientů s nádorovým onemocněním?

Všeobecné indikace pro perioperační EV jsou použitelné pro pacienty s nádorovým onemocněním. Nejsilnější doporučení, vztahená k pacientům s nádorovým onemocněním, odkazují na stavy těžkého nutričního rizika a na předoperační výživu. Další detaily a poznámky viz. doporučené postupy „Chirurgie včetně transplantací orgánů“.

Pacienti v těžkém nutričním riziku mají prospěch z nutriční podpory 10–14 dnů před velkou operací, i kdyby měla být operace odložena (A). Enterální výživa má být preferována, kdykoli je to možné (A)

U všech pacientů s nádorovým onemocněním podstupujících velkou operační výkon v dutině břišní, je přednostně doporučována předoperační EV s imunomodulačními substráty (arginin,  $\omega$ -3 mastné kyseliny a nukleotidy) po 5–7 dní nezávisle na jejich nutričním stavu (A).

#### 3.2 Je EV indikována během radioterapie nebo kombinované chemo-radioterapie?

Ano. Použij intenzivní nutriční poradenství a PND ke zvýšení perorálního příjmu (A) a k prevenci váhového úbytku spojeného s léčbou a k prevenci přerušování ozařování u pacientů podstupujících radioterapii oblasti hlavy a krku nebo GIT (A). Pokud obturující nádor hlavy, krku nebo jícnu interferuje s polykáním, má být EV podávána sondou (C). Sondová výživa se také nabízí v případě, že se očekává těžká lokální mukositida, která může omezovat polykání, např. u intenzivní radioterapie nebo u kombinované modalitě chemo-radioterapeutických režimů včetně ozařování faryngu nebo jícnu (C).

Sondová výživa může být buď podávána transnasální cestou nebo perkutánně. Z důvodu ozařování vyvolané orální a esofageální mukositidy může být upřednostňován PEG (C).

Rutiní EV není indikována během radiační terapie jiných oblastí těla (C).

**Komentář:** Všeobecně se akceptuje fakt, že konkomitantní mukositida během radio/chemoterapie u pacientů s nádory hlavy, krku nebo jícnu vede ke ztrátě hmotnosti<sup>68,84,107</sup> (IIb): této ztrátě nelze úplně předejít nutričním poradenstvím.<sup>108</sup> V malé randomizované pilotní studii redukovaly u 17 pacientů výplachy dutiny ústní roztokem glutaminu objektivní, ale nikoli subjektivní symptomy mukositidy vyvolané ozařováním; efekt na tělesnou hmotnost nebyl žádný<sup>109</sup> (IIa). Randomizovaná studie provedená u 60 ambulantních onkologických pacientů, kterým byly ozařovány oblasti gastrointestinální (12 %) nebo oblasti hlavy a krku (78 %), dokumentovala statisticky nižší poklesy hmotnosti, změny nutričního stavu a celkové kvality života, pokud bylo použito intenzivní individualizované nutriční poradenství a PND nahradily standardní nutriční péči, jež zahrnovala obecné rady a nutriční brožuru<sup>85</sup> (Ib). Současná metaanalýza tří randomizovaných kontrolovaných studií uzavírá, že u pacientů podstupujících radioterapii, perorální nutriční doplňky signifikantně zvýší energetický příjem o 381 kcal/d<sup>110</sup> (Ia).

Prospektivní studie u 50 pacientů se zhoubným nádorem hlavy a krku léčených definitivní ambulantní radioterapií ukázala, že PND zvýšily celkový příjem proteinů a energie, ale nemohly snížit ztrátu hmotnosti<sup>69</sup> (IIa). Nayel et al. studovali 32 pacientů se zhoubným nádorem hlavy a krku během ozařování, z nichž jedenáct bylo randomizováno k užívání PND. Všichni pacienti ve studijní skupině přibrali a podstoupili ozařování bez přerušování, zatímco 7 ze 12 zbývajících pacientů zhublo a u 5 musela být radioterapie přerušena<sup>111</sup> (Ib). Bozzetti et al.<sup>83</sup> demonstrovali, že domácí enterální výživou je možno předejít postižení nutričního stavu u dysfagických podvyživených pacientů s rakovinou jícnu, léčených chemoterapií a radioterapií, zatímco pacienti bez poruch polykání, kteří nedostávali EV, ve skutečnosti ubyli na váze.

V jedné prospektivní<sup>83</sup> a několika retrospektivních<sup>82,84,112,113</sup> (III) studiích bylo ukázáno, že PND nebo sondová výživa signifikantně snižují váhový úbytek v porovnání s normální stravou. Následně může být udržována kvalita života<sup>107</sup> (IIb), je možno předejít přerušování terapie<sup>68</sup> (IIb),<sup>91</sup> (III) a může být snížena frekvence příjmů do nemocnice<sup>68, 83</sup> (IIb),<sup>82</sup> (III).

V tomto rámci neexistují žádné randomizované kontrolované studie porovnávající PEG s nasogastrickou sondovou výživou. Radioterapie faryngu a/nebo hypofaryngu však pravidelně vede k mukositidě v závislosti na dávce. Mukositida je přítomna ještě 4 týdny po ukončení ozařování.<sup>114</sup> V jedné retrospektivní studii uvádějí autoři, že jejich pacienti preferovali PEG před sondovou výživou.<sup>115</sup> Lees porovnával prospektivně výsledky u 100 pacientů se zhoubným nádorem hlavy a krku, kteří měli buď PEG nebo nasogastrickou sondu. Obě metody byly shledány stejně efektivní v udržování tělesné hmotnosti, ale PEG byl hodnocen jako lepší, protože jeho použití bylo spojeno s větší mobilitou, lepším kosmetickým vzhledem a zlepšenou kvalitou života.<sup>116</sup> Roberge hodnotil vliv třítydenní domácí enterální výživy nasogastrickou sondou u 39 pacientů (po sobě jdoucích) léčených pro rakovinu hlavy a krku nebo jícnu a popsál, že asi 60 % pacientů mělo psychologické problémy a 25 % prožívalo společenskou zátěž<sup>117</sup> (III).

Žádné klinické studie nepřinášejí relevantní data o podávání glutaminu nebo jiných substrátů u ozařovaných pacientů.

### 3.3 Je indikována rutinní EV během chemoterapie?

Ne. Rutinní EV během chemoterapie nemá žádný efekt ani na odpověď nádoru na chemoterapii ani na nežádoucí vedlejší účinky chemoterapie. Vzhledem k dostupným znalostem není proto rutinní EV považována za užitečnou (B).

**Komentář:** V roce 1994 analyzovali Klein a Koretz sedm randomizovaných kontrolovaných studií zabý-

vajících se EV v kombinaci s chemoterapií<sup>118</sup> (Ib). Hodnocení se ukázalo obtížné, protože se všechny studie lišily v důležitých detailech. Skupiny pacientů byly heterogenní a podstupovaly rozdílnou protinádorovou terapii, byly podávány různé nutriční přípravky, studie trvaly různě dlouho a měly jiné načasování nutričních režimů a počty subjektů byl malé. Důležité je zejména to, že do studií byli zařazeni pacienti v normálním nebo jen mírně zhoršeném nutričním stavu. Nebyla pozorována žádná zřejmá výhoda EV pro přežití, odpověď na léčbu nebo toxicitu chemoterapie. Současná metaanalýza čtyř randomizovaných kontrolovaných studií uzavřela, že u pacientů podstupujících chemoterapii/radioterapii nemají PND nebo sondová výživa žádný vliv na mortalitu v porovnání s rutinní léčbou.<sup>110</sup> Musí se však předpokládat, že pokud chybí odpověď na léčbu, nelze očekávat stabilizaci hmotnosti, neboť přídatné katabolické účinky vyplývají jak ze zánětlivé odpovědi, tak z chemoterapie.

### 3.4 Je rutinní EV indikována během autologní nebo allogenní transplantace kostní dřeně?

Ne. Nejsou žádné prokázané efekty na odpověď nádoru, vedlejší účinky terapie, přežití štěpu, reakce štěpu proti hostiteli nebo celkové přežití. Rutinní užití EV proto není doporučeno (C). Navíc, je-li snížen perorální příjem, musí být zváženo zvýšené riziko krvácení a infekce spojené se zavedením enterální sondy u imunokompromitovaných a trombocytopenických pacientů; v jistých situacích pak (např. u allogenní transplantace kostní dřeně) může být preferována parenterální výživa (PV) před EV (C).

**Komentář:** Po autologní transplantaci je nutriční příjem omezen jen po krátkou dobu, zatímco po allogenní transplantaci se objevují intenzivnější a dlouhodobější problémy. Autologní pacienti obecně nepotřebují nutriční podporu. Pacienti podstupující allogenní transplantaci dostávají PV časně po intervenci ve většině transplantačních center, protože EV obvykle není dobře tolerována.<sup>119–121</sup>

Je velmi málo studií, které se věnují EV během transplantace kostní dřeně. Dvě malé studie u dospělých pacientů nerozlišovaly mezi autologní a allogenní transplantací.<sup>122,123</sup> Szeluga et al. prováděli prospektivní randomizovanou kontrolovanou studii porovnávající individualizovaný program EV (poradenství, vysokoproteinové snacky) a/nebo sondovou výživu u 57 pacientů (Ib). EV byla finančně výhodnější (vzhledem k výtěžku=cost effective), ale jinak nebyl žádný rozdíl ve výsledcích obou režimů.<sup>122</sup> Roberts et al. uvádí retrospektivní zprávu na základě svých vlastních zkušeností se 16 pacienty, kteří dostávali EV cestou PEG<sup>123</sup> (III). Podobně u pediatrických pacientů podstupujících transplantaci kostní dřeně ukázala kompara-

tivní studie, že sondová výživa je možná a v účinku se rovná parenterální výživě, ale pacienti mohou být jen zřídka živeni výlučně enterální výživou.<sup>124</sup>

### 3.5 Je enterální podávání glutaminu nebo EPA užitečné u transplantace kostní dřeně?

Z nálezů ze současných studií nelze učinit závěr a proto dospěla skupina expertů ke konsensu nedoporučit enterální podávání glutaminu nebo EPA pacientům podstupujícím transplantaci kostní dřeně (C).

**Komentář:** Žádná ze čtyř studií, které používaly perorální glutamin, nemohla prokázat žádné velké výhody<sup>125–128</sup> (Ib). Anderson et al. studovali 193 pacientů a zaznamenali, že 4 g perorálního glutaminu denně zkrátilo trvání a oslabilo tíži orofaryngeální mukositivity u pacientů s autologní, ale nikoli s allogenní transplantací kostní dřeně.<sup>125</sup> Ani Schloerb a Skikne<sup>126</sup> (n = 66 pacientů) ani Coghlin Dickson et al.<sup>127</sup> (Ib) (n = 58 pacientů) nenalezli pozitivní efekt 30 g glutaminu denně u pacientů po allogenní nebo autologní transplantaci. Navíc v malé randomizované kontrolované studii u 24 pacientů po autologní transplantaci neměl perorální glutamin (16 g/d) žádný vliv na incidenci mukositivity dutiny ústní, četnost průjmů, obnovu hemoglobinu, bílých krvinek nebo destiček.<sup>128</sup> Nyní existuje úmluva o potřebě dalších dobře designovaných klinických studií, aby bylo možné definitivně zhodnotit výhody suplementace glutaminem, buď formou samostatného perorálního doplňku nebo jako součásti enterální formule na výsledný stav pacientů po transplantaci kostní dřeně.<sup>129</sup>

Takatsuka et al. hovoří o 16 pacientech (po sobě jdoucích), z nichž 7 dostávalo 1,8 g EPA/d perorálně 30 dnů před a asi 180 dnů po skončení allogenní transplantace kostní dřeně<sup>102</sup> (IIa). Komplikací transplantace bylo méně a přežití bylo významně delší ve skupině léčené EPA.

### 3.6 Je EV indikována u pacientů v pokročilém stádiu neléčitelného nádoru?

EV má být podávána k minimalizaci ztráty hmotnosti tak dlouho, jak pacient souhlasí, a fáze umírání dosud nezačala (C). Pokud se konec života již blíží, většina pacientů vyžaduje jen minimální množství stravy a nemnoho vody ke snížení pocitu hladu a žízně (B). Malá množství tekutin mohou také pomoci zabránit stavům zmatenosti způsobených dehydratací (B). Subkutánně podávané tekutiny v nemocnici nebo doma mohou pomoci a také poskytnout vehikulum pro podávání léků (C).

Viz též kapitola „Etické a právní aspekty enterální výživy“.

**Komentář:** Pacienti s nevléčitelnou nemocí mohou mít i přes to, že další protinádorová terapie není dostupná, před sebou ještě několik týdnů či měsíců života. Pokud předpokládané přežití (podle rozsahu nádoru) překročí 2–3 měsíce, což je doba přežití při úplném hladovění, pak lze rozumně předpokládat, že EV prodlouží přežití u pacienta s neléčitelným nádorovým onemocněním, který nemůže jíst<sup>130</sup> (IV).

Ke konci života přestávají být doporučené postupy pro zachování nutričního stavu relevantní a intenzivní nutriční terapie může zhoršit podmínky pro umírajícího<sup>131</sup> (IV). McCann et al. léčili 32 terminálně nemocných, kteří byli v dobré mentální kondici, průměrně 40 dní a dokumentovali množství jídla a tekutin nutných k utišení hladu a žízně; 20 pacientů nepociťovalo hlad a dokonce ani žízeň nebo pociťovali žízeň pouze na počátku; u všech pacientů bylo možné zmírnit symptomy hladu a žízně pouze malým množstvím jídla a tekutin<sup>132</sup> (III). Na jednotce paliativní péče demonstroval Bruera et al., že většina pacientů s nádory v konečném stádiu terminálního stavu může být adekvátně zajištěna subkutánní hydratací denním objemem tekutin 1000 ml<sup>133</sup> (III). Subkutánní infuse mohou být podávány doma bezpečně a efektivně.<sup>134</sup> Symptom suchých úst je velmi častý, ale nekoreluje se stavem hydratace nebo s množstvím podaných tekutin;<sup>135</sup> může být však zmírněn používáním kousků ledu a zvlhčováním rtů<sup>132</sup> (III).

Vzhledem k tomu, že může být obtížné posoudit předpokládané přežití pacientů s nádorovým onemocněním a tudíž potenciální benefit enterální výživy, mají být tito pacienti diskutováni společným konsiliem onkologa, nutricionisty a specialisty v paliativní péči. Léčba má být řešena individuálně.

## 4. Rizika EV

### 4.1 „Živí“ enterální výživa tumor?

Neexistují žádná spolehlivá data, která ukazují jakýkoli vliv EV na růst nádoru. Takové teoretické úvahy tedy nesmějí ovlivnit rozhodování o výživě u pacientů s nádorovým onemocněním (C).

**Komentář:** Nejsou žádné dobře kontrolované klinické studie, na jejichž podkladě by se tato problematika dala posoudit. Je zde však řada pozorování u pacientů s nádory léčených parenterální výživou (PV) nebo EV. Všechny tyto studie byly prováděny u pacientů se zhoubnými nádory hlavy a krku nebo gastrointestinálního traktu.

Při porovnávání tumorózní a normální tkáně ukázali Cao et al. vzestup S+G2+M fází během PV u tkáně karcinomu žaludku, ale nikoli v normální mukóze, přičemž v téže době bylo dosaženo pozitivní dusíkové bilance<sup>136</sup> (III). U dalších dvou skupin však odebrány biopsie u pacientů s nádory hlavy a krku<sup>137</sup> (III) nebo

zaživacího traktu<sup>138</sup> (III) nemohly prokázat žádný vliv parenterální výživy na kinetiku nádorových buněk.

McNurlan et al. hlásí zvýšený obrát v syntéze proteinů jak ve svalech tak v nádorové tkáni, která byla chirurgicky odstraněna po předchozí intravenózní nutriční přípravě<sup>139</sup> (III). Při porovnávání předoperační PV u pacientů s kolorektálními karcinomy a s nenádorovými chorobami pozoroval Ota et al. vzestup putrescinu v červených krvinkách u pacientů s nádorem, ale nikoli u druhé skupiny<sup>140</sup> (III).

Baron et al.<sup>141</sup> (III) a Bozzetti et al.<sup>142</sup> (III) srovnávali totální PV s normální stravou u podvyživených pacientů s nádorem hlavy a krku nebo karcinomy žaludku.

Obě skupiny měly vyšší proliferaci buněk nádorové tkáně u PV. V současné době Bozzetti et al. demonstroval za použití pozitronového emisního scanu, že během hladovění je vychytávání glukózy jaterními metastázami kolorektálního karcinomu podstatně vyšší ve srovnání s normálními játry, ale není zde žádný přídatný efekt parenterální výživy založené na glukóze či lipidech<sup>143</sup> (III).

Nakonec pouze jedna skupina porovnávala vliv EV a normální stravy na distribuci buněčného cyklu u pacientů s nádorem hlavy a krku (Edstrom et al., 1989) a popsala větší vzestup proliferace buněk po EV.

## Literatura

- Moldawer LL, Copeland EM. Proinflammatory cytokines, nutritional support, and the cachexia syndrome. *Cancer* 1997;79:1828-39.
- de Blaauw I, Deutz NEP, von Meyenfildt MF. Metabolic changes of cancer cachexia—second of two parts. *Clin Nutr* 1997;16:223-8.
- de Blaauw I, Deutz NEP, von Meyenfildt MF. Metabolic changes in cancer cachexia—first of two parts. *Clin Nutr* 1997;16:169-76.
- Barber MD. The pathophysiology and treatment of cancer cachexia. *Nutr Clin Pract* 2002;17(7):203-9.
- Tisdale MJ. Protein loss in cancer cachexia. *Science* 2000;289:2293.
- Tisdale MJ. Cachexia in cancer patients. *Nat Rev Cancer* 2002;2(11):862-71.
- Inui A. Cancer anorexia-cachexia syndrome: are neuropeptides the key? *Cancer Res* 1999;59:4493-501.
- von Meyenfildt MF. Nutritional support during treatment of biliarypancreatic malignancy. *Ann Oncol* 1999;10(Suppl. 4):273-7.
- Fearon KCH, Barber MD, Falconer JS, McMillan DC, Ross JA, Preston T. Pancreatic cancer as model: inflammatory mediators, acute-phase response, and cancer cachexia. *World Surg* 1999;23:584-8.
- Fordy C, Glover C, Henderson DC, Summerbell C, Wharton R, Allen-Mersh TG. Contribution of diet, tumour volume and patient-related factors to weight loss in patients with colorectal liver metastases. *Br J Surg* 1999; 639-44.
- Simons JPHFA, Schols AM, Buurman WA, Wouters EF. Weight loss and low body cell mass in males with lung cancer: relationship with systemic inflammation, acute-phase response, resting energy expenditure, and catabolic and anabolic hormones. *Clin Sci* 1999;97:215-23.
- Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet* 2001;357(9255):539-45.
- Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002;420(6917):860-7.
- Espat NJ, Moldawer LL, Copeland EM. Cytokine-mediated alterations in host metabolism prevent nutritional repletion in cachectic cancer patients. *J Surg Oncol* 1995;58:77-82.
- Martin F, Santolaria F, Batista N, et al. Cytokine levels (IL- and IFN-gamma) acute phase response and nutritional status as prognostic factors in lung cancer. *Cytokine* 1999; 11(1):80-6.
- O'Gorman P, McMillan DC, McArdle CS. Prognostic factors in advanced gastrointestinal cancer patients with weight loss. *Nutr Cancer* 2000;37(1):36-40.
- Jamieson NB, Glen P, McMillan DC, et al. Systemic inflammatory response predicts outcome in patients undergoing resection for ductal adenocarcinoma head of pancreas. *Br J Cancer* 2004.
- Lundholm K, Holm G, Schersten T. Insulin resistance in patients with cancer. *Cancer Res* 1978;38(12):4665-70.
- Starnes HF, Warren RS, Brennan MF. Protein synthesis in hepatocytes isolated from patients with gastrointestinal malignancy. *J Clin Invest* 2002;80:1384-90.
- Shaw JHF, Wolfe RR. Fatty acid and glycerol kinetics in septic patients and in patients with gastrointestinal cancer. *Ann Surg* 1997;205:368-76.
- Zuijdgeest-van Leeuwen SD, van den Berg JWO, Wattimena JLD, et al. Lipolysis and lipid oxidation in weight-losing cancer patients and healthy subjects. *Metabolism* 2000;49(7):931-6.
- 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.
- Barber MD, McMillan DC, Preston T, Ross JA, Fearon KCH. Metabolic response to feeding in weight-losing pancreatic cancer patients and its modulation by fish-oil-enriched nutritional supplement. *Clin Sci* 2000;98(4):389-99.
- Legaspi A, Jeevanandam M, Starnes Jr HF, Brennan MF. Whole body lipid and energy metabolism in the cancer patient. *Metabolism* 1987;36(10):958-63.
- Cabal-Manzano R, Bhargava P, Torres-Duarte A, Marshall J, Bhargava P, Wainer IW. Proteolysis-inducing factor is expressed in tumours of patients with gastrointestinal cancers and correlates with weight loss. *Br J Cancer* 2001;84(12):1599-601.
- Jeevanandam M, Horowitz GD, Lowry SF, Brennan MF. Cancer cachexia and protein metabolism. *Lancet* 1984; 1:1424-6.
- Williams A, Sun X, Fischer JF, Hasselgren PO. The expression of genes in the ubiquitin-proteasome proteolytic pathway is increased in skeletal muscle from patients with cancer. *Surgery* 1999;126:744-50.
- Bossola M, Muscaritoli M, Costelli P, et al. Increased muscle ubiquitin mRNA levels in gastric cancer patients. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol* 2001;280: R1518-23.
- Muscaritoli M, Bossola M, Bellantone R, Rossi FF. Therapy of muscle wasting in cancer: what is the future? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004;7(4):459-66.
- DeWys WD, Begg C, Lavin PT, et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. *Am J Med* 1980;69:491-7.
- Chute CG, Greenberg ER, Baron J, Korson R, Baker J, Yates J. Presenting conditions of 1539 population-based lung cancer patients by cell type and stage in New Hampshire and Vermont. *Cancer* 1985;56:2107-11.
- Wigmore SJ, Plester CE, Richardson RA, Fearon KCH. Changes in nutritional status associated with unresectable pancreatic cancer. *Br J Cancer* 1997;75(1):106-9.
- Andreyev HJN, Norman AR, Oates J, Cunningham D. Why do patients with weight loss have worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancies? *Eur J Cancer* 1998;34(4):503-9.
- Bozzetti F, Migliavacca S, Scotti A, et al. Impact of cancer, type, site, stage and treatment on the nutritional status of patients. *Ann Surg* 1982;196(2):170-9.
- Costa G, Donaldson SS. Current concepts in cancer. *N Engl J Med* 1979;300(26):1471-3.
- McAnena OJ, Daly JM. Impact of antitumor therapy on nutrition. *Surg Clin North Am* 1986;66(6):1213-28.
- van Eys J. Effect of nutritional status on response to therapy. *Cancer Res* 1982;42(Suppl.):747-53.
- Ollenschläger G, Thomas W, Konkol K, Diehl V, Roth E. Nutritional behaviour and quality of life during oncological polychemotherapy: results of prospective study on the efficacy of oral nutrition therapy in patients with acute leukaemia. *Eur J Clin Invest* 1992;22(8):5-23.
- Tubiana M, Attie E, Flamant R, Gérard-Marchant R, Hayat M. Prognostic factors in 454 cases of Hodgkin's disease. *Cancer Res* 1971;31:1801-10.
- Swenerton KD, Legha SS, Smith T, et al. Prognostic factors in metastatic breast cancer treated with combination chemotherapy. *Cancer Res* 1979;39:1552-62.
- Pedersen H, Hansen HS, Cederqvist C, Lober J. The prognostic significance of weight loss and its integration in stage-grouping of oesophageal cancer. *Acta Chir Scand* 1982;148:363-6.
- Fein R, Kelsen DP, Geller N, Bains M, McCormack P, Brennan MF. Adenocarcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction. *Cancer* 1985;56:212-8.
- van Bokhorst-de van der Schueren MAE, van Leeuwen PAM, Klok DJ, et al. The impact of nutritional status on the prognoses of patients with advanced head and neck cancer. *Cancer* 1999;86:519-27.
- Klastersky J, Daneau D, Verhest A. Causes of death in patients with cancer. *Eur J Cancer* 1972;8(2):149-54.
- Inagaki J, Rodriguez V, Bodey GP. Proceedings: causes of death in cancer patients. *Cancer* 1974;33(2):568-73.
- Ambrus JL, Ambrus CM, Mink IB, Pickren JW. Causes of death in cancer patients. *J Med* 1975;6(1):61-4.
- Warren S. The immediate causes of death in cancer. *Am J Med Sci* 1932;184:610-5.
- Aslani A, Smith RC, Allen BJ, Paviakis N, Levi JA. The predictive value of body protein for chemotherapy-induced toxicity. *Cancer* 2000;88:796-803.
- Knox LS, Crosby LO, Feurer ID, Buzby GP, Miller CL, Mullen JL. Energy expenditure in malnourished cancer patients. *Ann Surg* 1983;197(2):152-61.
- Dempsey DT, Feurer ID, Knox LS, Crosby LO, Buzby GP, Mullen JL. Energy expenditure in malnourished gastrointestinal cancer patients. *Cancer* 1984;53:1265-73.
- Dempsey DT, Knox LS, Mullen JL, Miller CL, Feurer ID, Buzby GP. Energy expenditure in malnourished patients with colorectal cancer. *Arch Surg* 1986;121(7):789-95.
- Hansell DT, Davies JW, Burns HJ. Effects of hepatic metastases on resting energy expenditure in patients with colorectal cancer. *Br J Surg* 1986;73(8):659-62.
- Fredrix EW, Soeters PB, Wouters EF, Deerenberg IM, von Meyenfildt MF, Saris WH. Effect of different tumor types on resting energy expenditure. *Cancer Res* 1991;51: 6138-41.
- 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-fatty acids. *Br J Cancer* 2004;90(5) 996-1002.
- Gibney E, Elia M, Jebb SA, Murgatroyd P, Jennings G. Total energy expenditure in patients with small-cell lung cancer: results of validated study using the bicarbonate-urea method. *Metabolism* 1997;46(12):1412-7.
- Staal-van den Brekel AJ, Dentener MA, Schols AM, Buurman WA, Wouters EF. Increased resting energy expenditure and weight loss are related to systemic inflammatory response in lung cancer patients. *J Clin Oncol* 1995;13(10):2600-5.
- Harris JA, Benedict FG. Standard basal metabolism constants for physiologists and clinicians. In: Carnegie Institute of Washington Publication, editor. A biometric study of basal metabolism in man. Philadelphia: Lippincott, 1919. p. 223-50.
- Schofield WN. Predicting basal metabolic rate, new standards and review of previous work. *Clin Nutr* 1985; 39(Suppl. 1):5-41.
- Joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation. Energy and protein requirements. WHO Technical Report Series 724. Geneva: World Health Organization; 2005.
- Staal-van den Brekel AJ, Schols AM, Dentener MA, Ten Velde GP, Buurman WA, Wouters EF. The effects of treatment with chemotherapy on energy metabolism and inflammatory mediators in small-cell lung carcinoma. *Br J Cancer* 1997;76(12):1630-5.
- Nitenberg G, Raynard B. Nutritional support of the cancer patient: issues and dilemmas. *Crit Rev Oncol Hematol* 2000;34(3):137-68.
- Barrera R. Nutritional support in cancer patients. *J Parenter Enter Nutr* 2002;26(Suppl.):S63-71.
- Howard L, Ament M, Fleming CR, Shike M, Steiger E. Current use and clinical outcome of home parenteral and Enteral Nutrition therapies in the United States. *Gastroenterology* 1995;109:355-65.
- ASPEN Board of Directors, Clinical Guidelines Task Force. Normal requirements—adults. *J Parenter Enter Nutr* 2002;26(1):225A-35A.
- Mantovani G, Maccio A, Madeddu C, et al. Antioxidant agents are effective in inducing lymphocyte progression through cell cycle in advanced cancer patients: assessment of the most important laboratory indexes of cachexia and oxidative stress. *J Mol Med* 2003;81(10):664-73.
- Gogos CA, Ginopoulos P, Salsa B, Apostolidou E, Zoumbos NC, Kalfarentzos F. Dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids plus vitamin restore immunodeficiency and prolong survival for severely ill patients with generalized malignancy. *Cancer* 1998;82:395-402.
- Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Vidal PM, Camilo ME. Dietary counseling improves patient outcomes: prospective, randomized, controlled trial in colorectal cancer patients undergoing radiotherapy. *J Clin Oncol* 2005;23(7):1431-8.
- Daly JM, Weintraub FN, Shou J, Rosato EF, Lucia M. Enteral nutrition during multimodality therapy in upper gastrointestinal cancer patients. *Ann Surg* 1995;221(4): 327-38.
- Arnold C, Richter MP. The effect of oral nutritional supplements on head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16(6):1595-9.
- Hackl JM, Balogh D. Indikation zur künstlichen Ernährung—was ist gesichert? *Akt Ernährungsmed* 1997;22: 146-53.
- Druml W, Jadrna K, Roth E. Empfehlungen fuer die parenterale und enterale Ernährung des Erwachsenen, 3rd ed. Vienna: Arbeitsgemeinschaft Klinische Ernährung (AKE) 2004.
- van Hoof P, Buill-Haasen M, Rouffart N, Soeters PB, von Meyenfildt MF. Anorexia, malnutrition and food aversion with newly detected gastric or colorectal cancer. *Clin Nutr* 1989;8:151.
- Anonymous. American Gastroenterological Association medical position statement: parenteral nutrition. *Gastroenterology* 2001;121:966-9.

74. Sax HC, Souba WW. Enteral and parenteral feedings. Guidelines and recommendations. *Med Clin North Am* 1993;77(4):863-80.
75. ASPEN Board of Directors, Clinical Guidelines Task Force. Nutrition assessment—adults. *J Parenter Enteral Nutr* 2002;26:95A-125A.
76. Baldwin C, Parsons TJ. Dietary advice and nutritional supplements in the management of illness-related malnutrition: systematic review. *Clin Nutr* 2004;23(6):1267-79.
77. Bozzetti F. Effects of artificial nutrition on the nutritional status of cancer patients. *J Parenter Enteral Nutr* 1989;13(4):406-20.
78. Lindh A, Cedermark B, Blomgren H, Wassermann J, Petrini B. Enteral and parenteral nutrition in anorectic patients with advanced gastrointestinal cancer. *J Surg Oncol* 1986;33:61-5.
79. Campos AC, Butters M, Meguid MM. Home enteral nutrition via gastrostomy in advanced head and neck cancer patients. *Head Neck* 1990;12(2):137-42.
80. Ovesen L, Allingstrup L. Different quantities of two commercial liquid diets consumed by weigh-losing cancer patients. *J Parenter Enteral Nutr* 1992;16(3):275-8.
81. Fearon KC, von Meyenfeldt MF, Moses AG, et al. Effect of protein and energy dense N-fatty acid enriched oral supplement on loss of weight and lean tissue in cancer cachexia: randomised double blind trial. *Gut* 2003;52(10):1479-86.
82. Lee JH, Machtay M, Unger LD, 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.
83. Bozzetti F, Cozzaglio L, Gavazzi C, et al. Nutritional support in patients with cancer of the esophagus: impact on nutritional status, patient compliance to therapy, and survival. *Tumori* 1998;84(6):681-6.
84. Fietkau R, Iro H, Sailer D, Sauer R. Percutaneous endoscopically guided gastrostomy in patients with head and neck cancer. *Rec Res Cancer Res* 1991;121:269-82.
85. 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(3):447-52.
86. Shaw JH. Influence of stress, depletion, and/or malignant disease on the responsiveness of surgical patients to total parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr* 1988;48(1):144-7.
87. Douglas RG, Shaw JH. Metabolic effects of cancer. *Br J Surg* 1990;77(3):246-54.
88. Rabeneck L, McCullough LB, Wray NP. Ethically justified, clinically comprehensive guidelines for percutaneous endoscopic gastrostomy tube placement. *Lancet* 1997;349:496-8.
89. Löser C, Müller MJ. Ethische Richtlinien zur Anlage einer perkutan endoskopischen Gastrostomie (PEG-Sonde). *Zschr Gastroenterol* 1998;36:475-8.
90. Ottery FD, Walsh D, Strawford A. Pharmacologic management of anorexia/cachexia. *Semin Oncol* 1998;25(Suppl. 6):35-44.
91. Strang P. The effect of megestrol acetate on anorexia, weight loss and cachexia in cancer and AIDS patients (Review). *Anticancer Res* 1997;17:657-62.
92. Simons JPFHA, Schols AM, Hoefnagels MJM, Westerterp KR, ten Velde GPM, Wouters EF. Effects of medroxyprogesterone acetate on food intake, body composition, and resting energy expenditure in patients with advanced, nonhormone-sensitive cancer. *Cancer* 1998;82(3):553-60.
93. McMillan DC, Simpson JM, Preston T, et al. Effect of megestrol acetate on weight loss, body composition and blood screen of gastrointestinal cancer patients. *Clin Nutr* 1994;13:85-9.
94. Fietkau R, Riepl M, Kettner H, Hinke A, Sauer R. Supportive Behandlung mit Megestrolacetat während der Radio-(Chemo-)Therapie bei Patienten mit Tumoren im Kopf-Hals-Bereich. *Strahlentherapie und Onkologie* 1996;172(3):162-8.
95. Bruera E, Macmillan K, Kuehn N, Hanson J, MacDonald RN. controlled trial of megestrol acetate on appetite, caloric intake, nutritional status, and other symptoms in patients with advanced cancer. *Cancer* 1990;66(6):1279-82.
96. Maltoni M, Nanni O, Scarpi E, Rossi D, Serra P, Amadori D. High-dose progestins for the treatment of cancer anorexia-cachexia syndrome: systematic review of randomised clinical trials. *Ann Oncol* 2001;12:289-300.
97. Pascual LA, Figuls M, Urrutia CG, et al. Systematic review of megestrol acetate in the treatment of anorexia-cachexia syndrome. *J Pain Symptom Manage* 2004;27(4):360-9.
98. Yamashita JI, Ogawa M. Medroxyprogesterone acetate and cancer cachexia: interleukin-involvement. *Breast Cancer* 2000;7(2):130-5.
99. Yeh SS, Wu SY, Levine DM, et al. The correlation of cytokine levels with body weight after megestrol acetate treatment in geriatric patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56(1):M48-54.
100. Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, 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.
101. Calder PC. Fatty acid metabolism and eicosanoid synthesis. *Clin Nutr* 2001;20(Suppl. 4):1-5.
102. Takatsuka H, Takemoto Y, Iwata N, et al. Oral eicosapentaenoic acid for complications of bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001;28(8):769-74.
103. Jatoi A, Rowland K, Loprinzi CL, et al. An eicosapentaenoic acid supplement versus megestrol acetate versus both for patients with cancer-associated wasting: North Central Cancer Treatment Group and National Cancer Institute of Canada collaborative effort. *J Clin Oncol* 2004;22(12):2469-76.
104. Bruera E, Strasser F, Palmer JL, et al. Effect of fish oil on appetite and other symptoms in patients with advanced cancer and anorexia/cachexia: double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Oncol* 2003;21(11):129-34.
105. Burns CP, Halabi S, Clamon G, et al. Phase II study of high-dose fish oil capsules for patients with cancer-related cachexia. *Cancer* 2004;101(2):370-8.
106. Persson C, Glimelius B, Ronnelid J, Nygren P. Impact of fish oil and melatonin on cachexia in patients with advanced gastrointestinal cancer: randomized pilot study. *Nutrition* 2005;21(2):170-8.
107. Thiel HJ, Fietkau R, Sauer R. Malnutrition and the role of nutritional support for radiation therapy patients. *Rec Res Cancer Res* 1988;108:205-26.
108. Collins MM, Wight RG, Partridge G. Nutritional consequences of radiotherapy in early laryngeal carcinoma. *Ann Royal Coll Surg* 1999;81(6):376-81.
109. Huang EY, Leung SW, Wang CJ, et al. Oral glutamine to alleviate radiation-induced oral mucositis: pilot randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46(3):535-9.
110. Elia M, van Bokhorst-de van der Schueren MAE, Garvey J, et al. Enteral (oral or tube administration) nutritional support and eicosapentaenoic acid in patients with cancer: systematic review. *Int J Oncol* 2006;28(1):5-23.
111. 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(1):13-8.
112. Marcy PY, Magne N, Bensadoun RJ, et al. Systematic percutaneous fluoroscopic gastrostomy for concomitant radiochemotherapy of advanced head and neck cancer: optimization of therapy. *Supp Care Cancer* 2000;8:410-3.
113. Tyldesley S, Sheehan F, Munk P, 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(5):1205-9.
114. Öhrn KE, Wahlin YB, Sjöden PO. Oral status during radiotherapy and chemotherapy: descriptive study of patient experiences and the occurrence of oral complications. *Supp Care Cancer* 2001;9:247-57.
115. Mekhail TM, Adelstein DJ, Rybicki LA, Larto MA, Saxton JP, Lavertu P. Enteral nutrition during the treatment of head and neck carcinoma. *Cancer* 2001;91:1785-90.
116. Lees J. Nasogastric and percutaneous endoscopic gastrostomy feeding in head and neck cancer patients receiving radiotherapy treatment at regional oncology unit: two year study. *Eur J Cancer Care* 1997;6(1):45-9.
117. Roberge C, Tran M, Massoud C, et al. Quality of life and home enteral tube feeding: French prospective study in patients with head and neck or oesophageal cancer. *Br J Cancer* 2000;82(2):263-9.
118. Klein S, Koretz RL. Nutrition support in patients with cancer: What do the data really show? *Nutr Clin Pract* 1994;9:91-100.
119. Weisdorf SA, Lysne J, Wind D, et al. Positive effect of prophylactic total parenteral nutrition on long-term outcome of bone marrow transplantation. *Transplantation* 1987;43(6):833-8.
120. Herrmann VM, Petruska PJ. Nutrition support in bone marrow transplant recipients. *Nutr Clin Pract* 1993;8(1):19-27.
121. Muscaritoli M, Grieco G, Capria S, Iori AP, Rossi FF. Nutritional and metabolic support in patients undergoing bone marrow transplantation. *Am J Clin Nutr* 2002;75(2):183-90.
122. Szeluga DJ, Stuart RK, Brookmeyer R, Utermohlen V, Santos GW. Nutritional support of bone marrow transplant recipients: prospective, randomised clinical trial comparing total parenteral nutrition to an enteral feeding program. *Cancer Res* 1987;47(12):3309-16.
123. Roberts SR, Miller JE. Success using PEG tubes in marrow transplant recipients. *Nutr Clin Pract* 1998;13:74-8.
124. Hopman GD, Pena EG, Le Cessie S, Van Weel MH, Vossen JM, Mearin ML. Tube feeding and bone marrow transplantation. *Med Pediatr Oncol* 2003;40(6):375-9.
125. Anderson PM, Ramsay NK, Shu XO, et al. Effect of low-dose oral glutamine on painful stomatitis during bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1998;22(4):339-44.
126. Schloerb PR, Skikne BS. Oral and parenteral glutamine in bone marrow transplantation: randomized, double-blind study. *J Parenter Enteral Nutr* 1999;23(3):117-22.
127. Coghlin Dickson TM, Wong RM, Offrin RS, et al. Effect of oral glutamine supplementation during bone marrow transplantation. *J Parenter Enteral Nutr* 2000;24(2):61-6.
128. Jebb SA, Marcus R, Elia M. pilot study of oral glutamine supplementation in patients receiving bone marrow transplant. *Clin Nutr* 1995;14:162-5.
129. Glutamitaly 2003: SINPE consensus paper on the use of glutamine in adult artificial nutrition. *RINPE* 2004;22(3):115-33.
130. Bozzetti F. Home total parenteral nutrition in incurable cancer patients: therapy, basic humane care or something in between? *Clin Nutr* 2003;22(2):109-11.
131. Jonkers-Schuitema CF. HPN 1 Home palliative care? *Clin Nutr* 2004;23(6):1253-5.
132. McCann RM, Hall WJ, Groth-Juncker A. Comfort care for terminally ill patients. The appropriate use of nutrition and hydration. *JAM Med Assoc* 1994;272(16):1263-6.
133. Bruera E, Belzile M, Watanabe S, Fainsinger RL. Volume of hydration in terminal cancer patients. *Support Care Cancer* 1996;4(2):147-50.
134. Martinez-Riquelme A, Rawlings J, Morley S, Kendall J, Hosking D, Allison S. Self-administered subcutaneous fluid infusion at home in the management of fluid depletion and hypomagnesaemia in gastro-intestinal disease. *Clin Nutr* 2005;24(1):158-63.
135. Fainsinger RL, Bruera E. When to treat dehydration in terminally ill patient? *Support Care Cancer* 1997;5(3):205-11.
136. Cao W, Lin Y, Yin H. Use of parenteral nutritional support in patients with gastric cancer: the relationship of protein turn over, immunocompetence and tumor cell kinetics. *ZhonghuaWaiKeZhi* 1995;33(5):265-8.
137. Westin T, Stein H, Niedobitek G, Lundholm K, Edstrom S. Tumor cytokinetic response to total parenteral nutrition in patients with head and neck cancers. *Am J Clin Nutr* 1991;53(3):764-8.
138. Rossi Fanelli F, Franchi F, Mulieri M, et al. Effect of energy substrate manipulation on tumour cell proliferation in parenterally fed cancer patients. *Clin Nutr* 1991;10:228-32.
139. McNurlan MA, Heys SD, Park KG, et al. Tumour and host tissue responses to branched-chain amino acid supplementation of patients with cancer. *Clin Sci (London)* 1994;86(3):339-45.
140. Ota DM, Nishioka K, Grossie B, Dixon D. Erythrocyte polyamine levels during intravenous feeding of patients with colorectal carcinoma. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1986;22(7):837-42.
141. Baron PL, Lawrence Jr W, Chan WM, White FK, Banks Jr WL. Effects of parenteral nutrition on cell cycle kinetics of head and neck cancer. *Arch Surg* 1986;121(11):1282-6.
142. Bozzetti F, Gavazzi C, Cozzaglio L, Costa A, Spinelli P, Viola G. Total parenteral nutrition and tumor growth in malnourished patients with gastric cancer. *Tumori* 1999;85(3):163-6.
143. Bozzetti F, Gavazzi C, Mariani L, Crippa F. Glucose-based total parenteral nutrition does not stimulate glucose uptake by humans tumours. *Clin Nutr* 2004;23(3):417-21.
144. Schütz T, Herbst B, Koller M. Methodology for the development of the ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition. *Clin Nutr* 2006;25(2):203-9.
145. Lochs H, Allison SP, Meier R, Pirlich M, Kondrup J, Schneider St. van den Bergh G, Pichard C. Introductory to the ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Terminology, Definitions and General Topics. *Clin Nutr* 2006;25(2):180-6.
146. Weimann A, Braga M, Harsanyi L, Laviano A, Ljungqvist O, Soeters P. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Surgery incl. Organ Transplantation. *Clin Nutr* 2006;25(2):224-44.