

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО «ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР  
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

**НУТРИТИВНА ПІДТРИМКА  
ДОРΟΣЛИХ ПАЦІЄНТІВ З КАХЕКСІЄЮ  
КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ**

## **Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови**

Дубров Сергій Олександрович	перший заступник Міністра охорони здоров'я України, голова робочої групи;
Швець Олег Віталійович	завідувач кафедри громадського здоров'я та нутриціології Національного університету біоресурсів і природокористування України, заступник голови робочої групи з клінічних питань;
Анохіна Галина Анатоліївна	професор кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика;
Лісний Іван Іванович	завідувач науково-дослідного відділення анестезіології та інтенсивної терапії Державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку»;
Павлик Сергій Володимирович	завідувач відділення дитячої онкології Державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку»;
Федяєва Світлана Іванівна	асистент кафедра реабілітації та нетрадиційної медицини Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького;

## **Методологічний супровід та інформаційне забезпечення**

Гуленко Оксана Іванівна	начальник відділу стандартизації медичної допомоги Управління стандартизації медичної допомоги та раціональної фармакотерапії Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», заступник голови робочої групи з методологічного супроводу;
Шилкіна Олена Олександрівна	заступник начальника відділу стандартизації медичної допомоги Управління стандартизації медичної допомоги та раціональної фармакотерапії Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України».

Електронну версію документа можна завантажити з Реєстру медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги, що розміщений на сайті Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України» (<https://www.dec.gov.ua/mtd/home/>).

**Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом**

Guidelines International Network  
(Міжнародна мережа настанов)



### **Рецензенти**

Скрипник Ігор Миколайович	проректор з науково-педагогічної роботи та післядипломної освіти Полтавського державного медичного університету, президент громадської організації «Українська гастроентерологічна асоціація»
Шадрін Олег Геннадійович	завідувач відділенням проблем харчування та соматичних захворювань дітей раннього віку Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової Національної академії медичних наук України»

**Перегляд клінічної настанови заплановано на 2029 рік**

## ЗМІСТ

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови	2
Перелік скорочень .....	5
Передмова мультидисциплінарної робочої групи.....	6
Вступ .....	7
Визначення та вплив кахексії .....	8
Скринінг та оцінка кахексії .....	11
Рішення про лікування кахексії.....	13
Нутритивні інтервенції .....	17
Синдром відновленого годування .....	26
Тренування м'язової сили та витривалості для підтримки анаболізму .....	29
Фармакологічні втручання .....	30
Спілкування з хворими та їх сім'ями .....	34
Мультимодальне лікування .....	36
Організація успішного лікування кахексії.....	37
Методологія.....	37
Список літератури.....	39

## Перелік скорочень

БІМ	- біологічна імпедансометрія
ВООЗ	- Всесвітня організація охорони здоров'я
ЕХ	- ентеральне харчування
ЗВ	- загальна виживаність
ЗС	- загальний стан
ІМТ	- індекс маси тіла
КТ	- комп'ютерна томографія
МА	- мегестролу ацетат
МТ	- маса тіла
НГЗ	- годування через назогастральний зонд
НПЗЗ	- нестероїдні протизапальні засоби
ПДХ	- пероральне додаткове харчування
ПРАМ	- подвійна рентгенівська абсорбціометрія
ПХ	- парентеральне харчування
РКД	- рандомізоване контрольоване дослідження
СВГ	- синдром відновленого годування
ТГК	- тетрагідроканабінол
ЧЕГ	- черезшкірна ендоскопічна гастростомія
ЧСС	- частота серцевих скорочень
ШКТ	- шлунково-кишковий тракт
ЯЖ	- якість життя
ADL	- повсякденна діяльність
ECOG	- Східна об'єднана онкологічна група
EORTC	- Європейська організація з дослідження та лікування раку
ESAS	- Едмонтонська система оцінки симптомів
ESMO	- Європейське товариство медичної онкології
FAACT	- функціональна оцінка лікування анорексії/кахексії
GLIM	- глобальна експертна ініціатива з мальнутриції
MNA-sf	- коротка форма міні-оцінки харчування
MST	- інструмент скринінгу мальнутриції
MUST	- універсальний інструмент скринінгу мальнутриції
NRS-2002	- скринінг на харчовий ризик 2002
PG-SGA	- суб'єктивна глобальна оцінка пацієнта
QLQ- CAХ24	- опитувальник якості життя, характерний для кахексії
SARC-F	- сила, допомога при ходьбі, підйом зі стільця, підйом по сходах і падіння
SNAQ	- короткий опитувальник оцінки харчування

## **ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ**

Дана клінічна настанова є адаптованою для системи охорони здоров'я України версією клінічної настанови «*Cancer cachexia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines, 2021*», що обрана робочою групою як приклад найкращої практики нутритивної підтримки дорослих пацієнтів з кахексією і ґрунтується на даних доказової медицини стосовно ефективності та безпеки медичних втручань, фармакотерапії та організаційних принципів її надання.

Запропонована клінічна настанова не повинна розцінюватись, як стандарт медичного лікування. Це рекомендаційний документ з кращої медичної практики, призначений, в першу чергу, для практикуючих лікарів, які надають медичну допомогу пацієнтам з кахексією. Дотримання положень клінічної настанови не гарантує успішного лікування в кожному конкретному випадку, її не можна розглядати як посібник, що включає всі необхідні методи лікування або, навпаки, виключає інші. Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта та можливостей для проведення заходів діагностики і лікування у медичному закладі. Клінічна настанова має на меті надання допомоги лікарю і пацієнту в прийнятті раціонального рішення в різних клінічних ситуаціях, слугує інформаційною підтримкою щодо найкращої клінічної практики на основі доказів ефективності застосування певних медичних технологій, ліків та організаційних засад медичної допомоги.

## *Cancer cachexia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines, 2021*

### **ВСТУП**

Кахексія залишається складним станом, який важко діагностувати та лікувати, що пов'язано з умовно «об'єктивними» причинами (наприклад, недостатнє споживання їжі, втрата ваги, гіподинамія, втрата м'язової маси та метаболічні порушення, індукція катаболізму)<sup>1,2</sup> та «суб'єктивними» причинами (наприклад, анорексія, раннє насичення, зміни смаку, хронічна нудота, дистрес, втома та втрата концентрації).

При певних патологічних станах кахексія є надзвичайно поширеним ускладненням<sup>142</sup>. Приблизно половина всіх пацієнтів з пізніми стадіями раку страждають на кахексію.

Комплексне лікування кахексії потребує всебічного та мультидисциплінарного підходу, заснованого на оцінці об'єктивних ознак та усунення симптомів. Основною терапевтичною метою є задоволення фізіологічних і психологічних потреб пацієнта. Це включає забезпечення енергією, поживними речовинами та анаболічними стимулами, а також комплексну підтримку щодо усунення дисфункцій, пов'язаних з емоційними та соціальними аспектами харчування. Нутритивні та метаболічні втручання варіюються від консультування з харчування до фармакологічних засобів, ентерального і парентерального харчування. Інвазивні втручання необхідно вибирати та адаптувати, враховуючи переваги та ризики для кожного пацієнта. Це набуває ще більшого значення з прогресуванням захворювання у термінальних стадіях низки захворювань. У цьому сенсі харчування є важливим компонентом підтримуючої, реабілітаційної та паліативної допомоги. Однак на шляху пацієнта до кінця життя акцент у допомозі щодо харчування має змінитися. Одночасно із застосуванням базисних методів лікування основного захворювання пацієнтам слід запропонувати за необхідності всі доступні варіанти нутритивної підтримки, тоді як протягом останніх тижнів життя догляд повинен більше зосереджуватися на негайному полегшенні симптомів (рис. 1).

Загалом, на прикладі онкологічної патології можна продемонструвати взаємний зв'язок нутритивної підтримки та лікування основного захворювання, якщо протипухлинне лікування є ефективним, це часто призводить до покращення ознак і симптомів кахексії,<sup>3</sup> тоді як неефективне протипухлинне лікування може погіршити катаболізм і посилити кахексію.<sup>4</sup>

Ця клінічна настанова містить організаційні засади забезпечення нутритивної підтримки при клінічно явній кахексії, а також груп ризику розвитку цього стану. Докази на підтримку цих рекомендацій були отримані в ході досліджень, які вивчали еволюцію ознак і симптомів кахексії. Сьогодні ми визначаємо кахексію як стан із патофізіологічною основою у вигляді недостатнього харчування за наявності пов'язаних із захворюванням метаболічних змін.<sup>6-8</sup>



**Рисунок 1.** Інвазивність втручань відносно очікуваної виживаності.  
ПДХ – пероральне додаткове харчування.

### **Рекомендації**

- Регулярний скринінг мальнутриції та нутритивна підтримка, включаючи (за необхідності) ентеральне харчування (ЕХ) або парентеральне харчування (ПХ), рекомендовані для всіх пацієнтів, які отримують протипухлинну терапію і у тих, у кого очікувана виживаність перевищує кілька місяців [V, B].
- У пацієнтів з очікуваною виживаністю менше кількох місяців рекомендується зменшення інвазивності нутритивних втручань з консультаціями щодо харчування і перорального додаткового харчування, якщо це можливо [V, B].
- У пацієнтів з очікуваною виживаністю менше кількох тижнів рекомендується догляд, спрямований на підхід з підтримання комфорту, пов'язаний з прийомом їжі, вгамуванням спраги, контролю стресу та полегшення виснажливих симптомів [V, B].

### **ВИЗНАЧЕННЯ ТА ВПЛИВ КАХЕКСІЇ**

Втрата ваги з виснаженням жирових запасів і м'язової маси часто розвиваються у пацієнтів із пізньою стадією раку і важкими формами інших хронічних захворювань. Низка патофізіологічних розладів може призвести до втрати ваги, і часто одночасно виникають кілька факторів, включаючи порушення споживання їжі, зниження фізичної активності та виключення пов'язаних з нею анаболічних ефектів, а також метаболічні зміни, що призводять до системного запалення та активації катаболізму (див. рис. 2). Пацієнти з виснаженими ресурсами мають підвищений ризик побічних реакцій, пов'язаних з лікуванням основного захворювання, а також нижчу якість життя (ЯЖ); побічні реакції призводять до передчасного припинення лікування, зумовлюють



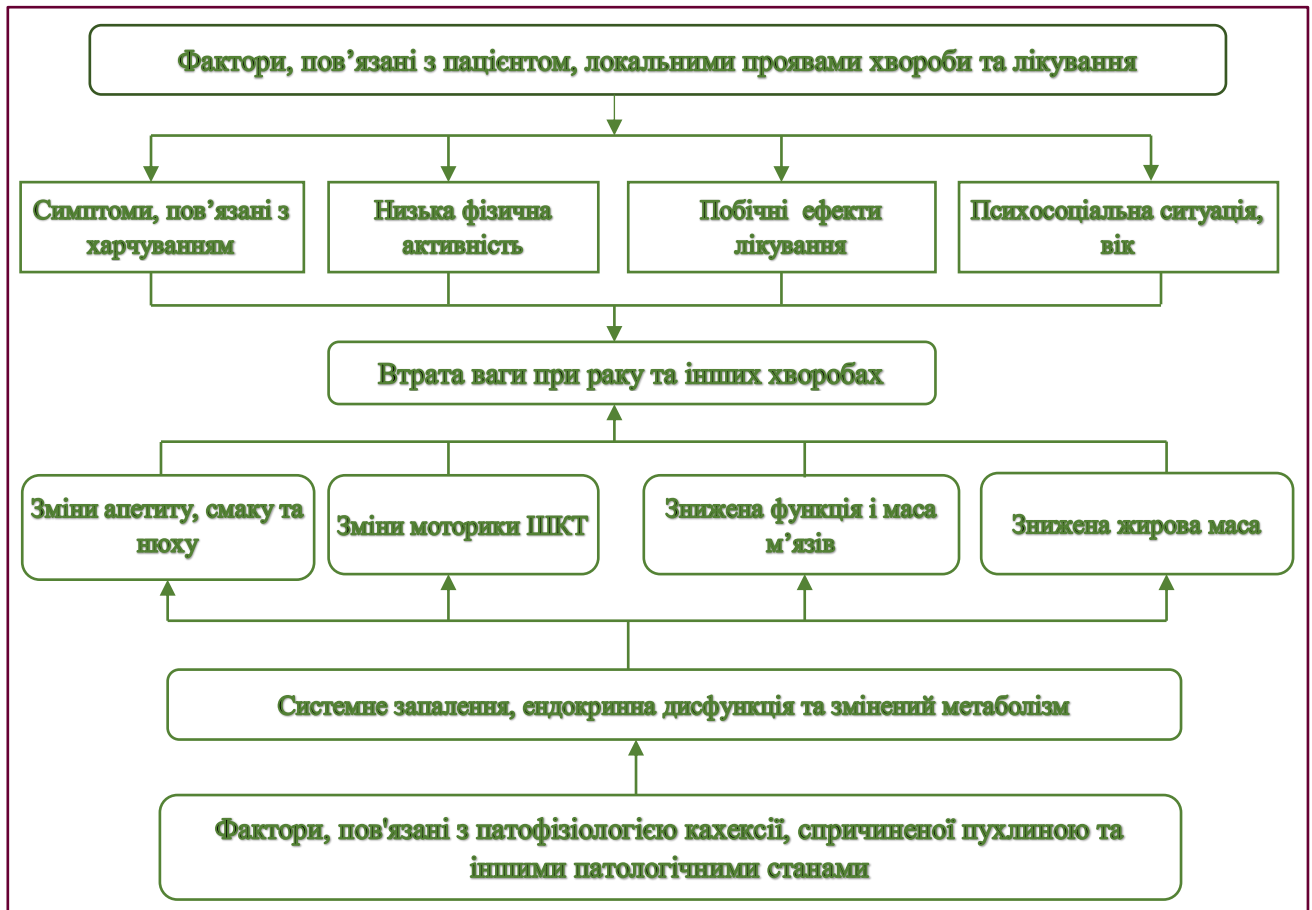
необхідність зниження доз препаратів, що спричинює нижчий рівень відповіді на лікування, збільшення кількості госпіталізацій та хірургічних ускладнень і вищу смертність пацієнтів.<sup>7</sup>

Відповідно до положень консенсусу Глобальної експертної ініціативи з мальнутриції (GLIM),<sup>8</sup> ризик цього стану оцінюється за результатами скринінгового тесту на мальнутрицію, тоді як діагноз встановлюється при наявності одного зі списку фенотипічних критеріїв та одного з двох етіологічних критеріїв (див. таблиця 1).

Етіологічні критерії використовуються для диференціації мальнутриції на типи: пов'язаний з голодуванням (із метаболізмом без значної втрати білка<sup>9</sup>); з кахектичним типом мальнутриції або пов'язаним із захворюванням, що характеризується прискореним розпадом білка та характерною ознакою втрати м'язів, викликані метаболічними змінами, особливо системним запаленням.<sup>6,10,11</sup>

Пошкодження тканин провокує виникнення запалення,<sup>12</sup> при раку злоякісні пухлини та стромальні імунні клітини можуть сприяти розвитку хронічного запального стану,<sup>13</sup> який призводить до складних катаболічних наслідків.<sup>14</sup> Системне запалення значною мірою та достовірно асоціюється з негативними клінічними наслідками. Добре валідованим і простим показником для класифікації системного запалення є модифікована прогностична шкала Глазго, заснована на показниках С-реактивного білка та сироваткового альбуміну (С-реактивний білок нормальний: 0; підвищений С-реактивний білок і нормальний альбумін: 1; підвищений С-реактивний білок і низький альбумін: 2). Така шкала дозволяє досить точно прогнозувати клінічний результат.<sup>15</sup>

Таким чином, патофізіологія кахексії в даний час розглядається як комплекс патологічних змін, що виникають внаслідок тяжких порушень метаболізму і спонукають мозок до зниження апетиту, викликають зміни смаку і запаху, впливають на вегетативну функцію шлунково-кишкового тракту (ШКТ), викликають втому і знижують щоденну фізичну активність (див. Розділ 2 Додаткового матеріалу, доступний за посиланням: <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100092>). Поки недостатнє споживання їжі є основною причиною втрати ваги,<sup>7</sup> метаболічні зміни та зниження активності сприяють втраті м'язової маси.<sup>16</sup>



**Рисунок 2.** Комплексність причин, що сприяють втраті ваги у хворих з хронічними хворобами. ШКТ – шлунково-кишковий тракт.

Впродовж останнього десятиліття втрату м'язової маси (саркопенія; див. визначення в таблиці 1<sup>17</sup>) було визначено в якості ключового фактора, що впливає на клінічний результат, а протипухлинні та інші препарати були визнані важливою причиною саркопенії.<sup>18</sup> У клінічній практиці дуже важливим є те, що втрата м'язової сили та м'язової маси може бути раннім наслідком і спостерігатися ще до появи клінічно очевидної втрати маси тіла і, що вона може співіснувати з ожирінням і, отже, бути наявною у пацієнтів з високим індексом маси тіла (саркопенічне ожиріння).<sup>19</sup>

Кахексія може розвиватися поступово, було запропоновано диференціювати ранні фази без помітної втрати маси тіла (прекахексія) від прогресуючих або рефрактерних стадій<sup>6</sup> (див. рис. 3). У пацієнтів з кахексією найбільш поширеними проявами розладів травлення є анорексія та раннє відчуття насичення, нудота, здуття живота, зміни смаку, ксеростомія, дисфагія та запор. Крім того, можуть виникати інші вторинні симптоми - прояви неоптимального харчування, такі як задишка, сильна втома тощо. Симптоми, пов'язані з харчуванням, є дуже поширеними та асоційовані з погіршенням якості життя та працездатності.<sup>20</sup>

### ***Рекомендація***

- Рекомендовано визначення кахексії як мальнутриції, зумовленої захворюванням, за наявності діагностичних критеріїв GLIM та ознак системного запалення [V, A].

### **СКРИНІНГ ТА ОЦІНКА КАХЕКСІЇ**

Щоб забезпечити доступ до адекватної нутритивної та метаболічної підтримки для всіх пацієнтів важливо:

- Своєчасно виявляти пацієнтів групи ризику шляхом регулярного застосування стандартизованої процедури скринінгу.
- Оцінювати усіх пацієнтів групи ризику щодо їхнього харчування та метаболічного статусу, а також своєчасно виявляти порушення, що впливають на цей статус.<sup>7</sup>

#### ***Скринінг ризику мальнутриції***

Скринінг факторів ризику, пов'язаних з недостатнім харчуванням, слід регулярно проводити в усіх онкологічних пацієнтів, які проходять протипухлинну терапію та інших, у яких очікуване виживання більше кількох (тобто 3-6) місяців. У пацієнтів з очікуваною виживаністю менше кількох місяців слід проводити скринінг на функціональні розлади, пов'язані з харчуванням (рис. 4).

Хоча наразі не досягнутий загальний консенсус щодо «найкращого» інструменту скринінгу,<sup>21,22</sup> пропонуються наступні підходи: Універсальний інструмент скринінгу мальнутриції (MUST), Скринінг на харчовий ризик 2002 (NRS-2002), Короткий опитувальник оцінки харчування (SNAQ) і Інструмент скринінгу мальнутриції (MST).<sup>21</sup> Інші більш складні інструменти, такі як суб'єктивна глобальна оцінка пацієнта (PG-SGA), також можуть бути включені до процедур оцінювання.

#### ***Оцінка нутритивного статусу***

Усі пацієнти, у яких після скринінгу на недоїдання встановлено діагноз «група ризику», повинні бути направлені до експерта з питань харчування для оцінки нутритивного та метаболічного статусу та оцінки порушення споживання їжі та функції ШКТ.<sup>7</sup> Оцінка нутритивного статусу повинна включати об'єктивну оцінку наступних даних (див. таблицю 2 щодо рекомендованих параметрів):

- Маса тіла (МТ).
- Зміна маси тіла протягом попередніх місяців.
- Композиція тіла з акцентом на м'язову масу.<sup>6</sup>
- Споживання їжі з акцентом на енергію та білок.
- Загальний стан [Східна об'єднана онкологічна група (ECOG)/Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ)].
- Інформація щодо наявності та ступеня системного запалення.<sup>7</sup>

Оцінка факторів, які перешкоджають або можуть перешкоджати стабільності нутритивного харчового статусу має включати такі компоненти оцінки як:

• Функціональні розлади травлення, пов'язані із харчуванням, такі як анорексія, нудота, зміни смаку та запаху, мукозит, запор, дисфагія, хронічний біль, біль у животі (наприклад, спазми) і діарея, а також функціональний стан органів ШКТ, потенційно відповідальних за ці симптоми.

• Втома, фізична активність, задишка та психосоціальний дистрес.<sup>7</sup>

Оцінка повинна зосереджуватися на факторах, які можна змінити завдяки нутритивним інтервенціям. Було показано, що систематичне використання контрольного списку (чек-листа) з реєстрацією впливу харчування дозволяє використовувати більше терапевтичних втручань, які призводять до кращого контролю симптомів і, як наслідок, до кращого споживання їжі.<sup>23</sup> На основі цих висновків можна розпочати спеціалізоване втручання, включаючи поради щодо харчування, пом'якшення харчового впливу факторів і вплив на будь-які інші фактори, які можуть перешкоджати адекватному харчуванню (наприклад, соціальна та фінансова підтримка).

**Таблиця 1. Визначення основних термінів**

<b>Термін</b>	<b>Визначення та критерії</b>
Мальнотриція	Визначається за трьома критеріями: позитивний результат скринінгу на мальнотрицію у поєднанні з одним критерієм фенотипу і одним етіологічним критерієм <sup>8</sup>
Обов'язковий скринінг	Ризик мальнотриції, підтверджений валідованим скринінговим тестом, наприклад, NRS-2002, MUST, SNAQ, MST або іншим
Критерії фенотипу	Втрата або низька маса тіла, що визначається принаймні одною із наступних ознак: A1: втрата маси тіла >5% за 6 місяців A2: індекс маси тіла нижче 20 кг/м <sup>2</sup> A3: низька м'язова маса
Етіологічні критерії	Зменшення споживання їжі (B1) та/або посилення катаболізму (B2) B1 (тип голодування): зменшення споживаної їжі B1a: споживання їжі <50% протягом >1 тижня B1b: будь-яке зменшення споживання їжі протягом >2 тижнів B1c: хронічне порушення всмоктування поживних речовин B2 (тип кахексії): посилення гострого або хронічного системного запалення
Кахексія	Підтип мальнотриції, пов'язаний із захворюванням, визначений за скринінгом на мальнотрицію, принаймні один критерій фенотипу і системне запалення: <sup>8,11</sup>
Скринінг мальнотриції	Як описано вище
Критерії фенотипу	Як описано вище
Етіологічні критерії	B2 (системне запалення; описано вище)
Саркопенія	Визначається за двома критеріями: низька м'язова сила в поєднанні з низькою масою або функціональним станом м'язів: <sup>17</sup>

Оптимальний скринінг	Анкета SARC-F <sup>132</sup>
Критерій А	низька м'язова сила
Критерій В	низька м'язова маса

MST – інструмент скринінгу мальнутриції; MUST – універсальний інструмент скринінгу мальнутриції; NRS-2002 – скринінг на харчовий ризик 2002; SARC-F – сила, допомога при ходьбі, підйом зі стільця, підйом по сходах і падіння; SNAQ – короткий опитувальник оцінки харчування.

### **Рекомендації**

- Стандартизований регулярний скринінг ризику, пов'язаного з харчуванням, рекомендований для всіх пацієнтів, які мають неоптимальне харчування або голодують, і тих, чия очікувана тривалість життя становить принаймні кілька (тобто 3-6) місяців; у таких випадках слід застосовувати валідований інструмент скринінгу [V, B].

- Усім пацієнтам, в яких спостерігається дистрес, пов'язаний з їжею, рекомендується надавати підтримуюче консультування з харчування та освітні заходи з питань кахексії, а також психологічну та паліативну підтримку [V, B].

- Пацієнти, в яких за результатами скринінгу виявлено відсутність безпосереднього ризику мальнутриції, повинні проходити повторний скринінг через регулярні проміжки часу (зазвичай кожні 3 місяці або при визначенні стадії для протипухлинного лікування) або, у випадках, коли планується протипухлинне лікування з високим ризиком мальнутриції (наприклад, комбіноване лікування, високі дози гемотерапії, препарати з високим ступенем еметогенності), слід розглянути можливість профілактичної нутритивної підтримки [V, B].

- Для пацієнтів, яких визначено як групу ризику щодо неоптимального харчування, об'єктивна оцінка нутритивного статусу та метаболізму (включаючи масу тіла, втрату маси тіла, будову тіла, статус запалення, споживання їжі та фізичну активність) та обстеження на наявність факторів, що перешкоджають підтримці або покращенню цього статусу (включаючи симптоми впливу харчування, функціональні розлади травлення, хронічний біль і психосоціальний дистрес). Повторні оцінки харчування через регулярні проміжки часу, як правило, щомісяця, також рекомендовані для спрямування багатокomпонентного лікування проти кахексії [V, B].

### **РІШЕННЯ ПРО ЛІКУВАННЯ КАХЕКСІЇ**

Відносна важливість пов'язаних з кахексією суб'єктивних і об'єктивних ознак і симптомів може змінюватися протягом траєкторії захворювання; зміни компенсаторних можливостей організму та характеру метаболізму, а також погіршення фізичної працездатності є важливими мішенями для пацієнтів, які проходять лікування раку та інших хронічних захворювань, які перебігають із недостатнім харчуванням, разом з тим, вони втрачають свою важливість ближче до кінця життя. Проте виснажливі симптоми необхідно лікувати та полегшувати,

наскільки це можливо, протягом життя кожного пацієнта із залученням членів його/її сім'ї та осіб, які здійснюють догляд.

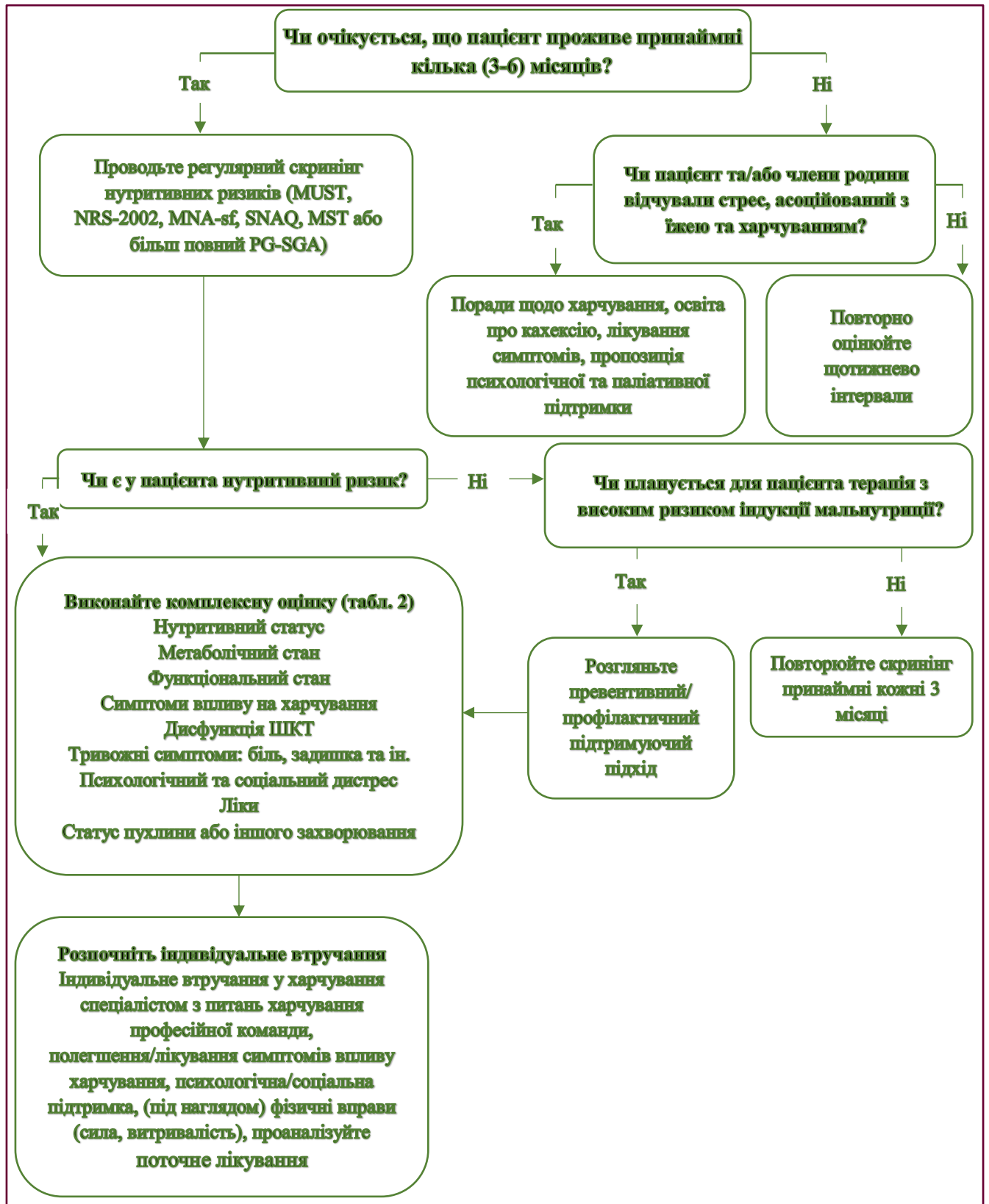
Прогнозувати загальну виживаність (ЗВ) і кінець життя окремих пацієнтів за своєю суттю є складним, неточним і часто надто оптимістичним.<sup>24</sup> Оцінки ймовірності (тобто прогнозування шансів пацієнта залишитися живим у певний момент часу) більш точні,<sup>25</sup> оскільки вони враховують бали, визначені ознаками запалення.<sup>26</sup>



**Рисунок 3.** Прогресування кахексії при раку.

Адаптовано від Fearon та ін.<sup>6</sup>

Супровід пацієнта з невизначеним прогнозом вимагає безперервного, чесного та чуйного спілкування з самим пацієнтом та особами, які за ним доглядають, а також всебічних обговорень між усіма членами медичної команди для розпізнання та повторної оцінки показань до індивідуальних втручань проти кахексії, враховуючи що кожне втручання пов'язане з різними ризиками та навантаженнями. У таблиці 3 надано стислий перелік ключових критеріїв, які слід враховувати під час обговорення початку нутритивних інтервенцій з пацієнтом та його сім'єю/особами, які здійснюють догляд.



**Рисунок 4.** Скринінг та оцінка харчового та метаболічного ризику кахексії.

ШКТ – шлунково-кишковий тракт; MNA-sf – коротка форма міні-оцінки харчування; MST – інструмент скринінгу недоїдання; MUST – універсальний інструмент скринінгу недоїдання; NRS-2002 – скринінг на харчовий ризик 2002; PG-SGA – суб'єктивна глобальна оцінка пацієнта; SNAQ – короткий опитувальник оцінки харчування.

### ***Вибір варіантів лікування кахексії: визначення пріоритетів мультимодальної допомоги***

Враховуючи складний і багатогранний вплив кахексії, лікування має ґрунтуватися на комплексній оцінці стану пацієнта та оцінці розумних доступних варіантів лікування, результатом чого є персоналізований, багатоцільовий та мультимодальний підхід.<sup>27</sup>

Споживання їжі може бути порушено внаслідок впливу багатьох факторів та вторинних симптомів, що впливають на харчування, деякі з яких можуть ефективно лікуватися. Якщо після пом'якшення цих факторів споживання їжі залишається недостатнім, слід розпочати нутритивні втручання.

Порівняно із поліпшенням забезпечення енергією та поживними речовинами за допомогою нутритивних втручань, модулювання метаболічних порушень є більш складним процесом. Розвиток інсулінорезистентності<sup>28</sup> та анаболічної резистентності<sup>29</sup> погіршує підтримку м'язової маси всього тіла. Таким чином, втручання для зменшення катаболізму та збільшення анаболічних шляхів метаболізму включають забезпечення достатньої кількості енергії та білків; тренування м'язів; фармакологічні засоби для підвищення апетиту, зменшення системного запалення та стимулювання росту м'язів; і психосоціальні взаємодії для полегшення дистресу.

Коли протиракове або інше лікування пропонується пацієнту з кахексією, окрім ретельного коригування дозування, необхідно посилити інтенсивність мультимодального підтримуючого лікування, що включає харчування, фізичні вправи, антикатаболічну та протизапальну терапію, а також психологічну та соціальну підтримку. У кахектичного онкологічного пацієнта, який фізично непридатний для подальшої онкологічної терапії, ключовим завданням є прийняття рішення про те, чи слід його підтримувати, чи зменшити інтенсивність мультимодального підтримуючого лікування. Нутритивна підтримка та фізіотерапія можуть бути запропоновані індивідуально з ретельним моніторингом індивідуальних цілей та якості життя. Впродовж останніх тижнів життя дуже важливо полегшити страждання, пов'язані з харчуванням, а також страждання, пов'язані із втратою маси тіла, а також стратегії, які дозволяють подолати страждання, пов'язані з наближенням смерті та співчутливе спілкування з пацієнтом і родиною.

#### ***Рекомендації***

- Кожному пацієнту з кахексією слід запропонувати інтервенції з метою або покращення, або полегшення наслідків кахексії [II, B].

- Лікування кахексії вимагає мультимодального підходу, спрямованого на полегшення симптомів, що впливають на споживання їжі, забезпечення адекватного споживання енергії, надходження та засвоєння поживних речовин, мінімізацію катаболічних змін, підтримку тренування м'язів і надання психологічної та соціальної підтримки [II, B].

- Під час протипухлинного або іншого лікування та пацієнтам із очікуваною тривалістю життя більше кількох (тобто 3-6) місяців рекомендуються втручання



як для протидії погіршенню ресурсів організму та метаболізму, так і для полегшення виснажливих симптомів [IV, B].

- Якщо очікувана виживаність становить менше кількох (тобто 3-6) тижнів, рекомендується зосередитись на втручаннях проти кахексії, спрямованих на полегшення тривожних симптомів, таких як спрага, нудота, блювання та дисфагія, а також психологічного та екзистенціального страждання та страждання членів родини [IV, B].

- У ситуаціях, коли важко прийняти рішення щодо відповідної стратегії втручання проти кахексії, можна розглянути попереднє втручання протягом обмеженого періоду, щоб оцінити ймовірність покращення [IV, C].

## НУТРИТИВНІ ІНТЕРВЕНЦІЇ

Для пацієнтів, які отримують протипухлинну чи іншу терапію та/або з очікуваним виживанням принаймні кілька місяців, необхідне забезпечення достатнього споживання енергії та поживних речовин (див. розділ про нутритивні потреби). Пацієнти, які не можуть споживати достатню кількість їжі, повинні отримувати нутритивну підтримку як важливий компонент найкращої підтримуючої терапії для покращення споживання їжі, маси тіла та якості життя.<sup>30-32</sup> Нутритивна підтримка пацієнтів, які можуть споживати їжу, повинна ґрунтуватися на консультаціях щодо дієти, рекомендаціях щодо вибору високоенергетичних продуктів з високим вмістом білка, збагачення їжі (наприклад, шляхом додавання жиру/олії, білкового порошку) та використання перорального додаткового харчування (ПДХ). Якщо це виявляється недостатнім, слід запропонувати годування через зонд (ентеральне харчування), якщо нижня частина шлунково-кишкового тракту функціонує, в іншому випадку парентеральне харчування є методом вибору. Окремі способи годування можна комбінувати для досягнення оптимального ефекту<sup>7</sup> (рис. 5).

Пацієнтів із кахексією внаслідок значного обмеження харчування, або повного голодування, в яких ІМТ становить 14,0 - 15,0 кг/м<sup>2</sup> і нижче, доцільно госпіталізувати<sup>143</sup>. У таких випадках нутритивний супровід рекомендовано починати з парентерального харчування сумішами, які містять всі макро - та мікронутрієнти протягом достатнього періоду часу для стабілізації гемодинамічних та метаболічних показників із поступовим переходом на оральне або ентеральне харчування.

Пацієнтам з очікуваною виживаністю менше кількох місяців, перевагу надають нутритивним інтервенціям із низьким ризиком/обтяженням для пацієнта (наприклад, консультування та ПДХ). У дуже небагатьох дослідженнях порівнювалися різні режими або обсяги нутритивної підтримки. В одному дослідженні, в якому рандомізували пацієнтів із серйозно порушеним споживанням їжі та обмеженою виживаністю 1-4 місяців на додаткове ПХ або пероральне годування, ПХ не поліпшило якість життя або виживаність, але збільшило побічні ефекти.<sup>33</sup> Подібним чином інше дослідження, у якому рандомізували пацієнтів наприкінці життя лише на ПХ або рідини, показало, що

ПХ не впливало на середню виживаність.<sup>34</sup> Впродовж останніх тижнів життя нутритивні інтервенції мають обмежене застосування.<sup>7</sup> Враховуючи потенційні ризики ЕХ та ПХ (див. розділи про годування через зонд та ПХ), ці втручання слід розглядати як втручання високого ризику порівняно з низьким ризиком при таких втручаннях як консультування та ПДХ.

### ***Вимоги до харчування***

Метою нутритивної підтримки є забезпечення адекватного отримання енергії та поживних речовин, що дозволяє пацієнту їсти звичайні страви, отримувати задоволення від їжі та споживати її разом з близькими як складову соціального життя.<sup>7</sup> Може бути важко або навіть неможливо досягти відновлення тканин без фізичної активності та на тлі активного системного запалення; тому ці проблеми необхідно вирішувати одночасно.

Хоча при кахексії витрати енергії в стані спокою можуть збільшуватися, загальні витрати енергії часто є нормальними (25-30 ккал/кг маси тіла/день) через відповідне зниження фізичної активності,<sup>7</sup> але у деяких пацієнтів можуть бути непередбачувано низькими або високими.<sup>35</sup> Навіть збільшення споживання енергії та білка може бути недостатньо для запобігання зменшенню маси тіла у всіх пацієнтів. Враховуючи наявність анаболічної резистентності у людей похилого віку та при хронічних захворюваннях, для оптимізації синтезу білка може знадобитися більша, ніж нормальна кількість білка (щонайменше 1,2 г/кг маси тіла/день і, можливо, до 2 г/кг маси тіла/день).<sup>36-38</sup>

Споживання жиру онкологічними пацієнтами, які втрачають масу тіла, є дуже ефективним і може покривати основну частину витрат енергії в стані спокою,<sup>39,40</sup> тоді як утилізація вуглеводів порушується за наявності системного запалення та резистентності до інсуліну. Крім того, жири є енергоємними і дозволяють споживати менші об'єми їжі. В порівнянні зі звичайною їжею, ізоазотна, ізокалорійна, кетогенна дієта з низьким вмістом вуглеводів підтримує азотистий баланс і швидкість метаболізму білка в усьому організмі.<sup>41</sup> У рандомізованому контрольованому дослідженні (РКД), проведеному за участю онкологічних хворих з мальнутрицією, дієта з високим вмістом жиру покращила контроль маси тіла, знежирену масу тіла та масу тіла порівняно зі стандартним харчуванням за співвідношенням макронутрієнтів.<sup>42</sup>

### ***Консультації з харчування та пероральне додаткове харчування (ПДХ)***

Безпідставними можуть бути очікування збільшення або стабілізації маси тіла, якщо потреби в енергії та поживних речовинах не задовольняються належним чином. В якості прикладу, два систематичні огляди продемонстрували, що консультування з харчування загалом є ефективним для збільшення споживання їжі, маси тіла та поліпшення якості життя у пацієнтів, які проходять променеви терапію, з деякими припущеннями, що консультування з харчування може також полегшити прояви розладів травлення, запобігти ускладненням, та покращити відповідь на протипухлинну терапію та виживаність.<sup>43,44</sup>

В якості ПДХ найчастіше застосовують збалансовані суміші макро- та мікроелементів, доступних у вигляді рідкої їжі, пудингів і порошкоподібних

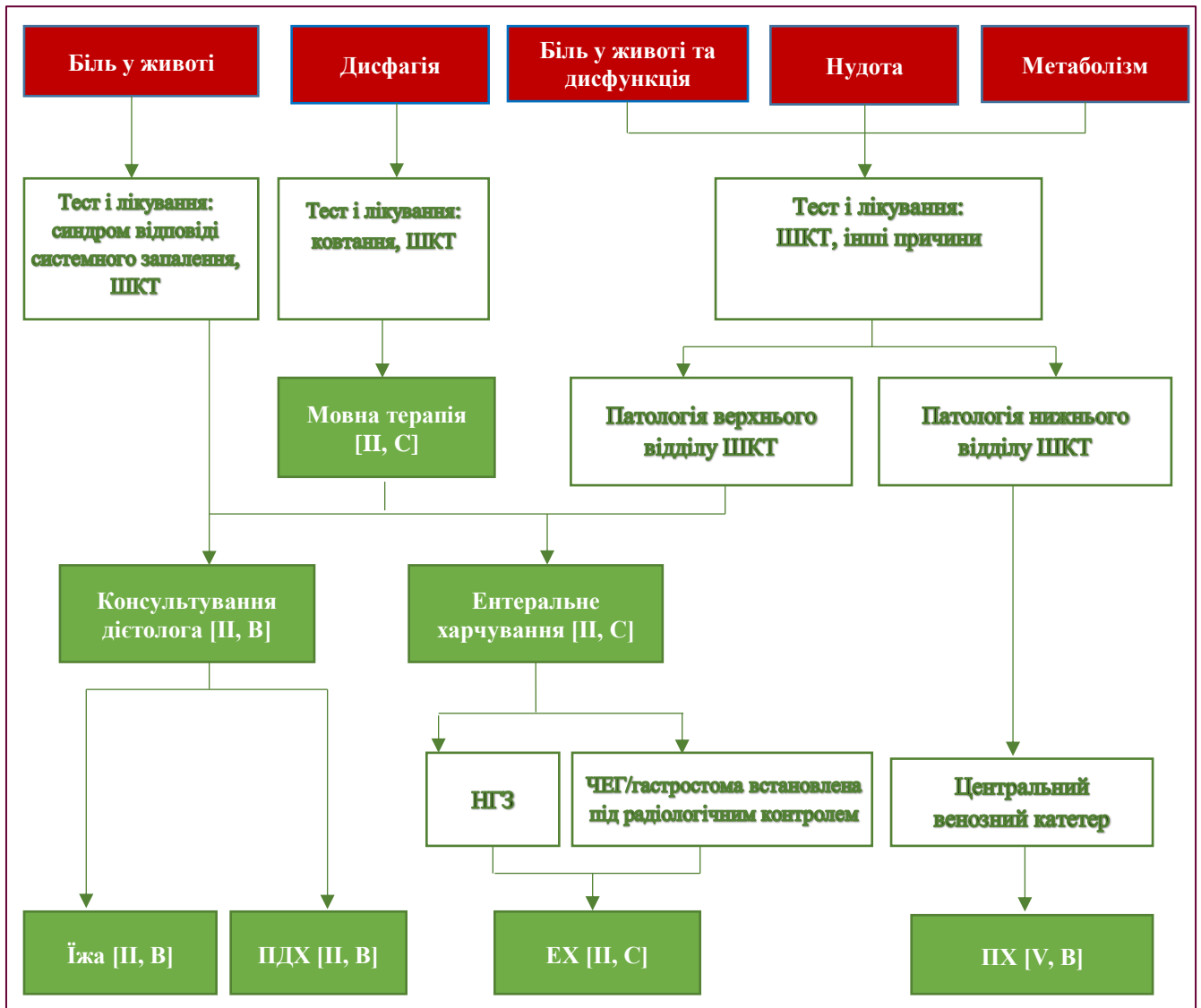
композицій, які можуть бути розчинені молоком або водою. Вони доступні в різному вигляді, смаках і композиціях, у тому числі з клітковиною та молоко-, соко- або йогуртоподібними продуктами.

Загалом, консультування з харчування та ПДХ, якщо це необхідно, є ефективним для сприяння стабілізації та набору ваги завдяки збільшенню споживання їжі.

Разом з тим, отриманню надійних доказів з більшості досліджень на цю тему перешкождала низька методологічна якість, зокрема неадекватне повідомлення про фактичне споживання їжі та недосягнення рекомендованого споживання їжі.<sup>32,45</sup> Три систематичні огляди показали, що вживання стандартного ПДХ без супутнього консультування щодо харчування не було ефективним.<sup>43,44,46</sup> Таким чином, ПДХ найкраще використовувати як компонент комплексного лікування після консультації сертифікованого дієтолога.<sup>46</sup>

Мета-аналіз досліджень із включенням пацієнтів, які проходили хіміотерапію, демонструє позитивний вплив консультування дієтолога щодо збільшення маси тіла з або без ПДХ.<sup>32</sup> У двох систематичних оглядах, зосереджених на консультаціях дієтологів та ПДХ у пацієнтів з мальнутрицією, повідомляється про позитивний вплив на споживання енергії, збільшення маси тіла та на деякі аспекти якості життя (наприклад, емоційний статус, апетит та на загальну якість життя), але автори зазначили, що докази були слабкими через низьку методологічну якість включених досліджень.<sup>30,47</sup>

При кахексії в онкологічних пацієнтів було вивчено вплив Омега-3 жирних кислот, зокрема, їх протизапальні властивості, і вони доступні як компонент спеціалізованих ПДХ, зазвичай також збагачених білком (Омега-3-протеїн-ПДХ). Було опубліковано кілька рандомізованих досліджень щодо впливу Омега-3-протеїн-ПДХ у онкологічних хворих.<sup>32,47-50</sup> Загалом дослідження були неоднорідними та з недостатньою достовірністю доказів, щоб продемонструвати вплив на токсичність лікування або виживаність. Ніяких негативних наслідків від застосування ПДХ не повідомлялося. Більшість результатів досліджень свідчать про переваги Омега-3-протеїн-ПДХ щодо динаміки маси тіла, нежирової маси тіла та деяких аспектів якості життя при призначенні пацієнтам, які отримують променеву терапію, хіміотерапію або комбіновану хіміопротименеву терапію. Однак при застосуванні пацієнтами, які не отримували протипухлинну терапію, користі від Омега-3-протеїн-ПДХ не було встановлено.<sup>51</sup>



**Рисунок 5.** Вибір варіантів нутритивних інтервенцій.

Червоний: мішені для інтервенцій; зелений: нутритивні інтервенції; білий: інші аспекти ведення.

ЕХ – ентеральне харчування; ШКТ – шлунково-кишковий тракт; НГЗ – годування через назогастральний зонд; ПДХ – пероральне додаткове харчування; ЧЕГ – черезшкірна ендоскопічна гастростома; ПХ – парентеральне харчування.

### ***Зондове годування***

Дисфагія внаслідок обструкції, моторної дисфункції або запалення слизової оболонки може загрожувати або перешкоджати нормальному прийому їжі і, отже, є показанням до годування через зонд, щоб уникнути дефіциту. Пацієнти з раком голови та шиї або верхніх відділів шлунково-кишкового тракту мають особливий ризик дисфагії через обструктивні пухлини, а також важкого мукозиту, спричиненого агресивним лікуванням (наприклад, комбінованою хіміо- та променевою терапією). Дуже важливо рано розпізнати появу дисфагії, а також реагувати своєчасно та індивідуально для забезпечення належного годування. Це може включати діагностичні процедури для класифікації та стадіювання дефіциту ковтання із залученням мовного терапевта,

спеціалізованих консультацій з харчування та продуктів через назогастральний зонд (НГЗ) або черезшкірний зонд [напр. черезшкірна ендоскопічна гастростомія (ЧЕГ)].<sup>7,52</sup>

Годування через зонд може асоціюватися з потенційно серйозними ускладненнями, включаючи механічні (наприклад, закупорка трубки), шлунково-кишкові (наприклад, діарея), інфекційні (наприклад, аспіраційна пневмонія) та метаболічні (наприклад, синдром відновлення годування) ускладнення.<sup>53</sup>

Короткострокові РКД продемонстрували, що метаболічна ефективність і частота ускладнень ЕХ та парентерального годування аналогічні.<sup>54,55</sup> Оскільки ентеральний шлях є більш фізіологічним, безпечним і менш дорогим, він представляє пріоритетний варіант, якщо немає серйозних порушень функції ШКТ (рис. 5). У деяких ситуаціях слід віддавати перевагу додатковому парентеральному годуванню, а не годуванню через зонд; наприклад, якщо пацієнти страждають від нудоти, блювання, дискомфорту в животі або сильної діареї. Годування через зонд може бути неефективним через часте зміщення; зокрема, годування через зонд може не запобігти аспіраціям у пацієнтів з дисфагією. Враховуючи відсутність надійних клінічних доказів кращих результатів для будь-якого методу, було запропоновано враховувати побажання пацієнта при виборі методу годування.<sup>56</sup> Деякі пацієнти настійно віддають перевагу внутрішньовенному способу перед зондовим годуванням,<sup>56,57</sup> особливо якщо пацієнту вже встановили центральний венозний катетер.

Результати обсерваційних досліджень і РКД, у яких порівнювали раннє годування через зонд і пероральне харчування у пацієнтів із раком голови та ший, неоднорідні, можливо, через різні режими перорального харчування, які використовувалися в контрольних групах, а також через відсутність стратифікації пацієнтів за показниками ризику мальнутриції та дисфагії.<sup>58</sup> Європейські та канадські настанови рекомендують належне прогнозування та ретельний моніторинг споживання їжі з метою виявлення необхідності початку ентерального годування.<sup>7,59</sup>

Кілька РКД порівнювали годування через назогастральний зонд, НГЗ і черезшкірну ендоскопічну гастростомію у пацієнтів з раком голови та ший, які потребували нутритивної підтримки харчування протягом  $\geq 1$  місяця. ЧЕГ забезпечувала кращі нутритивні параметри після 6 тижнів лікування, але не у більш віддаленій перспективі.<sup>60,61</sup> Мета-аналізи також повідомили про відсутність суттєвих відмінностей у загальній частоті ускладнень між НГЗ і ЧЕГ,<sup>62</sup> незважаючи на те, що зміщення трубки відбувалося частіше при НГЗ, а дисфагія реєструвалася частіше при ЧЕГ.<sup>63</sup> Контроль дисфагії є складним при тривалому харчуванні через зонд.

### ***Парентеральне харчування (ПХ)***

У пацієнтів із серйозно порушеною функцією шлунково-кишкового тракту може бути неможливо забезпечити адекватне харчування пероральним або ентеральним шляхом. ПХ і домашнє ПХ широко використовуються у пацієнтів з пізньою стадією раку, як у пацієнтів, які все ще отримують або більше не

отримують протипухлинну терапію, хоча докази на користь ПХ у пацієнтів із пізньою стадією раку слабкі.<sup>33,64-66</sup>

Видається очевидним, що тривала, різко знижена толерантність до їжі може поставити під загрозу клінічний результат, і в цих умовах ПХ може покращити якість життя та, можливо, виживання. Нещодавній систематичний огляд, що оцінював ефективність домашнього ПХ у людей зі злоякісною кишковою непрохідністю, який включав лише обсерваційні дослідження, повідомляв про високий ризик систематичної помилки та оцінював достовірність доказів як дуже низьку відносно покращення виживаності та якості життя.<sup>67</sup> Інший систематичний огляд продемонстрував, що ПХ у пацієнтів із пізньою стадією раку було недостатньо вивченим, а рівень доказів був слабким.<sup>68</sup> Загальний стан (ЗС) та прогностична оцінка за шкалою Глазго значно впливають на виживаність пацієнтів із пізньою стадією раку, які отримували домашнє ПХ.<sup>69</sup> З цього було зроблено припущення, що слід уникати ПХ, якщо ЗС ECOG/WHO становить 3 або 4.<sup>70</sup> Для оцінки ймовірності виживаності пацієнтів із поширеною формою раку, які отримують ПХ вдома, були розроблені більш складні оцінки та номограми, наприклад, засновані на прогностичній шкалі Глазго, ЗС, наявності метастатичного захворювання та раку.<sup>65</sup> Хоча ці інструменти можуть розділяти групи пацієнтів із однаковою виживаністю, прогнози для окремих пацієнтів є неточними.

Однак відсутність доказів не ідентична доказам відсутності ефекту,<sup>71</sup> рішення відмовитися від варіанту внутрішньовенного харчування має ґрунтуватися не лише на відсутності високоякісних досліджень. Швидше за все, рішення про початок ПХ слід приймати індивідуально, враховуючи важкість захворювання, фізичних і психологічних ресурсів пацієнта та оцінки ризику/користі в кожному конкретному випадку (див. таблицю 3).

ПХ несе ризик потенційно серйозних ускладнень, включаючи (але не обмежуючись цим) інфекцію, пов'язану з катетером, оклюзію та тромбоз, порушення рівня поживних речовин та електролітів, синдром відновлення харчування, ексикоз, перевантаження рідиною та хронічну гепатопатію та остеопатію.<sup>72</sup>

Таблиця 2. Параметри комплексної оцінки кахексії та рекомендовані інструменти для досліджень		
Категорія	Параметр	Рекомендовані інструменти
<b>Нутритивний статус</b>	Маса тіла Втрата маси тіла Споживання їжі Споживання енергії та білка <sup>a</sup> Мікроелементи або дефіцит макроелементів <sup>a</sup> Композиція тіла <sup>a</sup>	ІМТ % від здорової звичайної маси тіла % від звичайної кількості ккал/кг/добу, г/кг/добу Харчовий щоденник або 24-годинне відтворення та програмний аналіз Антропометрія БІМ, КТ або ПРАМ <sup>133</sup>
<b>Метаболічний статус</b>	Системне запалення Витрати енергії <sup>a</sup>	Модифікована прогностична оцінка Глазго <sup>15</sup> Непряма калориметрія
<b>Функціональний статус</b>	ЗС Фізична активність Залежність Сила захвату <sup>a</sup>	ECOG/WHO index ADL <sup>134</sup> Northwick Park Dependency Score <sup>135</sup> Динамометр

	Швидкість ходи <sup>a</sup>	Тест швидкості ходи на дистанції 4 метри <sup>136</sup>
Харчові бар'єри	Симптоми впливу харчування	PG-SGA <sup>137</sup> контрольний список впливу харчування <sup>23</sup>
Порушення травлення	Жування, смак, ковтання, перистальтика кишечника, запори, діарея, стеноз, порушення всмоктування	Діагностична співбесіда, візуальні дослідження, функціональні тести, візуальні аналогові шкали
Симптоми тривоги	Оцінка симптомів і фактори ризику (пізнання, емоції, депресія)	ESAS <sup>138</sup>
Психологічна і соціальна тривога	Психосоціальна оцінка <sup>139</sup>	FAACT <sup>140</sup> EORTC QLQ-CAX24 <sup>141</sup>
Побічні реакції від дії ліків	Можливий негативний вплив на апетит, ШКТ, центральну нервову систему, втома	Фармакологічне консультування
Статус пухлини	Ступінь і активність онкологічного захворювання, ймовірність відповіді на протиракове лікування	Онкологічна консультація

ADL – повсякденна діяльність; БІМ – біологічна імпедансометрія; МТ – маса тіла; КТ – комп'ютерна томографія; ПРАМ – подвійна рентгенівська абсорбціометрія; ECOG – Східна об'єднана онкологічна група; ESAS – Едмонтонська система оцінки симптомів; EORTC – Європейська організація з дослідження та лікування раку; FААСТ – функціональна оцінка лікування анорексії/кахексії; ШКТ – шлунково-кишковий тракт; PG-SGA – суб'єктивна глобальна оцінка пацієнта; ЗС – загальний стан; QLQ-CAX24 – опитувальник якості життя, характерний для кахексії; ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я.

<sup>a</sup> Якщо доступно та доречно, залежно від наявних ресурсів і здатності пацієнта.

ПХ можна запропонувати пацієнтам, які не переносять будь-яку їжу, яка вживається per os або тим, хто все ще переносить певну, але недостатню кількість їжі. Остання була названа «додатковим ПХ», хоча немає згоди щодо кількості їжі, яку вживає пацієнт, щоб точно визначити цей термін. Низка проспективних обсерваційних досліджень повідомляла про вплив ПХ у пацієнтів із пізньою стадією раку, які страждають або від тяжкої обструкції ШКТ, або від мальнутриції.<sup>66,73-75</sup> Загальна виживаність повідомлялася як 57%-75% через 1 місяць, 34%-67% через 3 місяці та 12%-34% через 6 місяців, але вона залежала від типу включених пацієнтів.<sup>66,73,75</sup> Лише одне з цих обсерваційних досліджень повідомило про невелике, але не клінічно значуще покращення якості життя.<sup>73</sup> Obling та ін.<sup>76</sup> рандомізували 47 пацієнтів з невиліковним раком ШКТ на дієтичне консультування плюс ПДХ або додаткове ПХ. Автори спостерігали покращення нежирової маси тіла та якості життя на користь групи додаткового ПХ через 12 тижнів, але не було різниці у 6-місячній виживаності; разом з тим статистичний аналіз мав недоліки через дуже велику кількість проведених статистичних тестів.<sup>76</sup> Vouleuc та ін.<sup>33</sup> рандомізували 111 пацієнтів із пізньою стадією раку на оптимізоване харчування з або без додаткового ПХ протягом кількох місяців; додаткове ПХ не покращило ні якість життя, ні виживаність, але збільшило кількість побічних реакцій. Таким чином, потенційну клінічну користь ПХ необхідно збалансувати з відповідними ризиками (наприклад, метаболічні порушення, септичні ускладнення) і суб'єктивним тягарем (наприклад, підключення до внутрішньовенної інфузії до 14 годин на день).<sup>33</sup>

Жодне з опублікованих досліджень не повідомляло, чи пацієнти були обізнані про свій прогноз або невизначеність щодо користі ПХ.

Відкритим питанням є прийняття рішення про відміну домашнього ПХ у кінці життя. Незважаючи на те, що формальних досліджень з цього питання не проводилося, клінічний досвід показує, що загальні критерії відмови від домашнього ПХ, якщо воно вважається некорисним, слід розглянути на ранній стадії, коли домашнє ПХ вперше пропонується, а потім неодноразово обговорювати зведення до мінімуму стресу, коли необхідно поступово відмовитися від ПХ в кінці життя.

### **Рекомендації**

#### **Нутритивні інтервенції**

- Пацієнтам з недостатнім споживанням їжі або після голодування рекомендується нутритивна підтримка та інтервенції. При очікуваній виживаності понад кілька місяців і у тих пацієнтів, які отримують протипухлинну терапію, ці інтервенції слід посилити, за необхідності. В інших ситуаціях перевагу надають втручанням з низьким рівнем ризику (наприклад, консультування дієтологом та ПДХ) [II, A].

- Якщо це безпечно, пероральний шлях повинен бути першим варіантом нутритивної підтримки. Ентеральне зондове годування може застосовуватися у випадках дисфагії, якщо функція тонкої кишки збережена. ПХ слід розглянути, якщо пероральне харчування і годування через зонд не переносяться або залишаються неадекватними [II, A].

<b>Таблиця 3. Критерії, які слід враховувати при прийнятті рішення щодо нутритивних та метаболічних інтервенцій</b>	
<b>Ймовірна користь</b>	<b>Користь непевна</b>
<b>Протипухлинне лікування, що триває</b>	<b>Наближення кінця життя</b>
Відсутнє або лише мінімальне запалення або запалення, що відповідає на лікування	Запалення стійке, важке і не відповідає на лікування
Відсутня або лише повільна та помірна втрата маси тіла	Швидка і сильна втрата маси тіла Резистентність до протипухлинного лікування
Стабільний або повільно прогресуючий рак	Швидко прогресуючий рак без обґрунтованих варіантів лікування
Хороший шанс втручання щодо поліпшення самопочуття хворого	Немає реальних шансів, що втручання покращить положення пацієнта
Пацієнт обізнаний щодо прогнозу і позитивних/негативних ефектів втручання	Пацієнт не повністю усвідомлює прогноз або позитивні/негативні наслідки втручання
Сильне бажання пацієнта виконати або досягти індивідуальної мети	Хворий готується до смерті
Пацієнт мотивований і відчуває невеликі незручності, враховуючи планове втручання в харчування	Хворий відчуває, що нутритивні інтервенції є обтяжливими і невмотивований/не бажає починати втручання
Пацієнт здатний і мотивований бути фізично активним	Знерухомлений пацієнт без мотивації бути активним
Значне порушення переносимості їжі	Лише незначне порушення споживання їжі



### **Вимоги до харчування**

- Нутритивні інтервенції мають бути спрямовані на задоволення потреб у енергії та поживних речовинах [III, B].
- Нутритивні інтервенції повинні супроводжуватися тренуванням м'язів і зусиллями для нормалізації метаболічного стану (зменшення системного запалення, полегшення дистресу) [III, B].
- Для підтримки надходження поживних речовин та енергії рекомендується не менше 25-30 ккал/кг маси тіла/день, коригуючи режим за потреби [V, B].
- Слід забезпечити принаймні 1,2 г білка/кг маси тіла/день [V, B].
- У хворих з кахексією рекомендуються схеми з урахуванням жиру на половину небілкових калорій [II, B].

### **Консультації з харчування та щодо ПДХ**

- Консультації з харчування повинні бути першим вибором нутритивної підтримки, яка пропонується для покращення перорального споживання та, можливо, збільшення ваги у пацієнтів з кахексією або груп ризику, які можуть споживати їжу. Консультації з харчування повинні наголошувати на споживанні білка, збільшенні кількості прийомів їжі на день, лікування симптомів впливу на харчування та пропонування спеціальних продуктів та дієтичних добавок, коли це необхідно. Подібні консультації повинні надавати дієтологи з адекватною підготовкою [II, B].
- ПДХ можуть бути надані як частина дієтичного консультування для покращення споживання поживних речовин і енергії та збільшення ваги [II, B].
- Пацієнтам, які отримують хіміотерапію, променеву терапію або хіміопроменевию терапію, можна запропонувати Омега-3-протеїн-ПДХ для збільшення маси тіла, зменшення втрати м'язової маси тіла та покращення якості життя [II, C].

### **Ентеральне (зондове) харчування**

- Пацієнтам із раком голови та шиї або верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, особливо тих, хто проходить протипухлинну терапію, рекомендовано годування через зонд для підтримки маси тіла або зменшення втрати ваги, якщо очікується, що пероральне годування, включаючи ПДХ, залишається неадекватним впродовж понад кількох днів [I, A].
- У пацієнтів, які потребують >4 тижнів ЕХ, рекомендується черезшкірна ендоскопічна гастростомія замість НГЗ [II, C].
- У пацієнтів, які потребують зондового годування, рекомендується скринінг та лікування дисфагії разом з заохоченням та навчанням пацієнтів того, як підтримувати свою ковтальну функцію [II, B].

### **ПХ**

- Пацієнтам слід запропонувати домашнє ПХ, якщо очікується, що їх якість життя та/або тривалість виживання будуть серйозно скомпрометовані прогресуючою недостатністю харчування. Індикаторами потенційної користі є ЗС 0-2 ESOG/WHO, низький рівень системного запалення (нормальний рівень

сироваткового альбуміну, модифікована прогностична шкала Глазго (<2) та відсутність метастатичного захворювання [V, B].

- Немає достатніх доказів, щоб регулярно рекомендувати додаткове ПХ для покращення якості життя та параметрів харчування у пацієнтів з гіпофагією (обмеженим споживанням їжі) та мальнутрицією, які отримують хіміотерапію [V, B].

## **СИНДРОМ ВІДНОВЛЕНОГО ГОДУВАННЯ**

Синдром відновленого годування (СВГ) історично описується як діапазон метаболічних і електролітних змін, які виникають в результаті повторного введення та/або збільшення калорійності після періоду суттєвого зниження або відсутності споживання калорій<sup>145</sup>. В цьому контексті, калорії можуть походити будь-якого джерела: пероральне харчування, ЕХ, ПХ. Незважаючи на давнє визнання СВГ в якості механізму потенційних серйозних ускладнень, дотепер бракує високоякісних наукових доказів щодо цього клінічного синдрому.

### ***Патофізіологія СВГ***

За умов достатнього харчування та нормального надходження енергії відбуваються циклічні зміни рівня метаболічних субстратів – із зростанням після засвоєння та падінням впродовж періоду голодування. При тривалих позбавленнях харчування, виживання залежить від здатності ефективно використовувати та зберігати наявні запаси енергії.

Одночасно з тим як голодування стає більш пролонгованим, наявні в організмі запаси енергії, поживних речовин та внутрішньоклітинних електролітів виснажуються. Зниження рівнів електролітів ще більше посилюється при таких станах, як діарея, при застосуванні діуретиків, втраті кишкової функції (наприклад, синдром короткої петлі, баріатрична хірургія).

При потраплянні глюкози у кровотік у відповідь стимулюється секреція інсуліну. При наявності загального дефіциту калію, фосфору або магнію в організмі, падіння їхніх сироваткових концентрацій можуть спостерігатися через підвищення рівня інсуліну. Останнє стимулює переміщення фосфору і калію внутрішньоклітинно, як за потребою (з метою фосфорилування глюкози, оскільки починається гліколіз), так і через прямий ефект інсуліну (внаслідок стимуляції натрій-калієвої аденозинтрифосфатази). Механізм зниження рівня магнію в цьому контексті лишається не до кінця зрозумілим.

Зниження рівнів електролітів можуть відбутися, навіть якщо вихідні сироваткові рівні знаходилися у межах норми. Зниження електролітів у сироватці може бути раптовим і значним та спричинити смерть людини, яка тривалий час голодувала або перебувала у катаболічному стані.

У багатьох публікаціях щодо СВГ фосфор фігурує як основний іон, пов'язаний із небезпечними проявами цього стану. Разом з тим, важливість калію і магнію є аналогічною і не повинна бути недооціненою.

Виснаження запасів фосфатів може призвести до дисфункції дихальної мускулатури, прогресуючи до гострої дихальної недостатності у важких випадках. Це також може спричинити зниження скоротливої функції серця.

Оскільки фосфор важливий у проведенні електричних імпульсів, його низька сироваткова концентрація також може призвести до небезпечних порушень серцевого ритму.

Гіпокаліємія може призвести до погіршення передачі електричних імпульсів, збільшуючи ризик потенційно летального серцевого нападу або аритмії. Гіпокаліємія також може проявлятися слабкістю, гіпорексией, пригніченням дихання та паралічем.

Гіпомагніємія асоційована із порушенням реабсорбції калію у нирках, що призводить до надмірних втрат цього електроліту і може також порушувати клітинний транспорт калію через вплив на магній-залежні ферменти, такі як Na-K-АТФ-аза.

Дефіцит тіаміну також може проявлятися при СВГ. При початку годування після тривалого періоду голодування нестача тіаміну може призвести до неврологічних відхилень, включаючи сплутаність свідомості, енцефалопатію (синдром Верніке-Корсакова), окорухові аномалії (переважно горизонтальна офтальмоплегія), гіпотермію і навіть кому. Тіамін також відіграє роль у перетворенні лактату на піруват, і надлишок лактату може виникнути при дефіциті тіаміну. Останній також може призводити до зниження вироблення АТФ в кардіоміоцитах, що може зумовлювати ризик застійної серцевої недостатності.

### Скринінг для визначення ризику СВГ

Таблиця 4. Критерії для ідентифікації дорослих пацієнтів із ризиком синдрому відновленого годування (Американське товариство парентерального та ентерального харчування, 2020).		
	Помірний ризик: необхідна присутність двох критеріїв	Значний ризик: необхідна присутність одного критерію
Індекс маси тіла Втрата ваги Споживання калорій	16-18,5 кг/м <sup>2</sup> 5% протягом одного місяця Відсутність або мінімальне вживання протягом 5-6 днів <b>Або</b> <75% від потреби в енергії >7 днів протягом гострої хвороби або травми <b>Або</b> <75% від потреби в енергії >1 місяця	<16 кг/м <sup>2</sup> 7,5% за 3 міс; >10%/6 міс Відсутність або мінімальне вживання протягом >7 днів <b>Або</b> <50% від потреби в енергії >5 днів протягом гострої хвороби або травми <b>Або</b> <50% від потреби в енергії >1 місяця
Патологічні рівні калію, фосфору чи магнію до відновлення годування	Мінімально знижений рівень або нормальний нещодавній рівень, які потребували незначної або одnodозової саплементациї	Мінімально/значно знижений рівень або нормальний нещодавній рівень, які потребували значної або багатодозової саплементациї
Втрата підшкірного жиру Втрата м'язової маси	Ознаки мінімальної втрати	Ознаки значної втрати Ознаки значної втрати

Супутні хвороби з високим ризиком	Ознаки мінімальної або помірної втрати Неважка хвороба	Важка хвороба
-----------------------------------	---	---------------

### Запобігання та лікування СВГ

Таблиця 5. Профілактика та лікування СВГ у дорослих пацієнтів з високим ризиком (Американське товариство парентерального та ентерального харчування, 2020).	
Напрямки нутритивної підтримки	Рекомендації
Відновлення надходження калорій (енергії)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Розпочинається з 100-150 г декстрази або 10-20 ккал/кг протягом перших 24 годин; збільшується на 33% від цільового показника кожні один-два дні. Це включає ентеральну та парентеральну глюкозу.</li> <li>• Для пацієнтів від помірного до високого ризику СВГ, які мають низькі рівні електролітів, відтермінування збільшення калорійності є доцільним доки не проведена саплементация електролітами та/або не досягнута нормалізація їхнього рівня.</li> <li>• Відновлення харчування або збільшення калорійності слід відкласти у пацієнтів з критично низькими рівнями фосфору, калію та магнію доки ці рівні не будуть нормалізовані.</li> <li>• Необхідно враховувати калорії розчинів декстрази для внутрішньовенного введення та ліків, які вводяться разом із розчином декстрази, у зазначених вище межах калорійності та/або розпочинати з обережністю інфузії для пацієнтів з помірним або значним ризиком СВГ. Якщо пацієнт отримував значні за обсягом інфузії розчинів декстрази протягом декількох днів разом із фармакологічними засобами, не мав симптомів та відхилень рівня електролітів від нормальних показників, то харчування може бути відновлене у більших кількостях ніж описано вище.</li> </ul>
Обмеження рідини Обмеження натрію Обмеження білка	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Не рекомендоване</li> <li>• Не рекомендоване</li> <li>• Не рекомендоване</li> </ul>
Електроліти	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Перевірте сироватковий рівень калію, магнію та фосфору перед відновленням харчування.</li> <li>• Моніторинг рівня цих електролітів кожні 12 годин протягом перших трьох днів у пацієнтів із значним ризиком. Може бути потреба у частішому моніторингу відповідно до клінічної ситуації.</li> <li>• Відновіть нормальний рівень електролітів згідно стандартів надання медичної допомоги.</li> <li>• Неможливо сформулювати рекомендації щодо профілактичного введення електролітів, якщо вихідні показники перед відновленням годування були нормальні.</li> <li>• Якщо після відновлення харчування рівень електролітів стає важко коригувати, або він стрімко падає, то слід зменшити на 50% кількість/калорійність розчину декстрази і підвищувати</li> </ul>

Тіамін та мультівітаміни	<p>її кожні 1-2 на 33% від цільового показника з урахуванням клінічної ситуації. Тактика може бути змінена на основі рішення відповідального лікаря відповідно до клінічної ситуації, нутритивна підтримка може бути відкладена якщо рівень електролітів небезпечно низький або демонструє стрімку динаміку падіння.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Необхідно ввести 100 мг тіаміну всім пацієнтам із ризиком перед початком відновлення харчування або перед початком введення декстрози внутрішньовенно.</li> <li>• Слід давати тіамін у дозі 100 мг/добу протягом 5–7 днів або довше у пацієнтів, які тривалий час голодували, хворим на хронічний алкоголізм або при інших причинах високого ризику дефіциту та/або за наявності ознак дефіциту тіаміну.</li> <li>• Визначення рівня тіаміну не має практичної користі.</li> <li>• Мультівітаміний препарат додається до парентерального харчування, якщо немає протипоказань, допоки триває ПХ. Для пацієнтів, які отримують пероральне/ентеральне харчування, додається пероральний/ентеральний комплекс вітамінів один раз на день протягом 10 днів або більше.</li> </ul>
Моніторинг та довготривала підтримка	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Рекомендовано визначення життєво важливих показників кожні 4 години протягом перших 24 годин після відновлення годування у пацієнтів з ризиком СВГ.</li> <li>• Кардіореспіраторний моніторинг рекомендується нестабільним пацієнтам або пацієнтам із значними дефіцитами електролітів відповідно до стандартів надання допомоги.</li> <li>• Щоденне зважування із контролем надходження та витрат енергії.</li> <li>• Щоденне оцінювання коротко- та довгострокових цілей щодо харчування протягом перших кількох днів до появи ознак стабілізації стану пацієнта (наприклад, відсутність потреби в додатковому введенні електролітів протягом двох днів з подальшим веденням відповідно до стандартів надання допомоги.</li> </ul>

## ТРЕНУВАННЯ М'ЯЗОВОЇ СИЛИ ТА ВИТРИВАЛОСТІ ДЛЯ ПІДТРИМКИ АНАБОЛІЗМУ

Сучасні дані свідчать про те, що фізичні вправи є безпечними та сприяють покращенню якості життя, а також рекомендують м'язову активність та аеробні вправи для хворих на рак як під час, так і після лікування.<sup>77</sup> Проте, досі огляди впливу фізичних вправ при кахексії у онкологічних пацієнтів, як правило, були описовим або базувалися на дослідженнях тваринних моделей. Систематичний огляд і мета-аналіз РКД із вивчення впливу фізичних вправ при кахексії, не виявили жодних досліджень, які відповідали б критеріям включення.<sup>78</sup> РКД, у якому порівнювали 8 тижнів фізичних вправ із звичайним лікуванням у 231 пацієнта з пізньою стадією раку, повідомили про покращення фізичного стану, але не вплинули на суб'єктивне відчуття втоми.<sup>79</sup> Однак, незважаючи на

обмеженість надійних даних, мультимодальні програми реабілітації, які включають вправи та втручання з харчування, покращують багато параметрів, особливо тих, що стосуються фізичної витривалості та показників депресії.<sup>80</sup>

Незважаючи на те, що багато пацієнтів із пізньою стадією раку можуть відмовитися від програм фізичних вправ через прогресуюче захворювання, при ретельному нагляді втручання є безпечним для пацієнтів з пізньою стадією раку, навіть для тих, які перебувають у хоспісі.<sup>79,81,82</sup> Рекомендується вибрати техніку вправ, виходячи з індивідуального ризику падінь і нестабільності скелета, а також призупинити тренування, якщо у пацієнтів спостерігається лихоманка  $>38^{\circ}\text{C}$ , інфекційні захворювання, кількість тромбоцитів  $<20\,000$  г/л, гемоглобін  $<8$  г/дл або, якщо вони мають інші протипоказання до занять фізичними вправами.<sup>83</sup>

Вважається, що фізичні вправи послаблюють наслідки ракової кахексії шляхом модуляції м'язового метаболізму, відновлення чутливості тканин до інсуліну, усунення анемії, гіпогонадизму та завдяки кращому контролю системного запалення.<sup>84</sup> Фізична активність може збільшити силу м'язів і підтримувати функціональну спроможність пацієнта, особливо при поєднанні помірного і високого навантаження та виконання аеробних вправ.<sup>84</sup> Вправи помірної інтенсивності описуються як такі, що знаходяться в межах 5-8 метаболічних еквівалентів (METs; процедура кількісної оцінки енергетичних затрат активності). До них належать види активності, які вимагають стільки ж зусиль, як швидка ходьба (5 км/год), велотренажер із невеликими зусиллями та вправи вдома.<sup>85</sup> Вправи на опір слід чергувати з вправами верхніх та нижніх кінцівок, зосереджуючись на якості рухів і використовуючи визначену кількість повторень. Аеробні тренування повинні супроводжуватися безперервним або періодичним моніторингом ЧСС.

### **Рекомендації**

- Помірні фізичні вправи під керівництвом професійних експертів є безпечними для пацієнтів з кахексією при раку і рекомендуються для підтримки та збільшення м'язової маси [II, B].

- Також два-три рази на тиждень має виконуватись помірно аеробне (на витривалість) тренування для всіх пацієнтів з кахексією. Призначення вправ має здійснюватися фізіотерапевтом або лікарем, належним чином підготовленим професіоналом і включати структурований підхід, який включає режими (аеробіка, опір, гнучкість), частоту, інтенсивність і тривалість, а також визначений час для повторної оцінки [II, B].

### **ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВТРУЧАННЯ**

Кілька препаратів були досліджені на предмет їх можливого використання для лікування або полегшення наслідків онкологічної кахексії. Проте лише кортикостероїди та прогестини постійно демонструють сприятливий вплив на апетит та/або масу тіла, хоча й мають значні побічні ефекти, тоді як дані стосовно інших засобів неоднорідні або невтішні.

У наступному розділі представлено препарати, які схвалені для клінічного застосування та продемонстрували певний ефект проти кахексії під час клінічних випробувань.

### ***Кортикостероїди***

Кортикостероїди включають декілька засобів різної глюкокортикоїдної, мінералокортикоїдної та протизапальної дії. Найчастіше використовують преднізолон, метилпреднізолон і дексаметазон. Здається, що полегшення симптомів головним чином досягається завдяки їх потужній протизапальній активності.<sup>86</sup> Токсичність зазвичай незначна при застосуванні протягом лише кількох тижнів, тоді як при тривалому прийомі кортикостероїди викликають швидку втрату м'язової маси, інсулінорезистентність та підвищену ймовірність таких інфекцій як кандидоз і стоматит, зумовлюючи погіршення стану пацієнтів з кахексією.<sup>87</sup> Кортикостероїди рекомендуються для контролю втоми, пов'язаної з раком.<sup>88</sup> Опубліковано кілька РКД, які досліджували вплив кортикостероїдів на апетит у пацієнтів з поширеними раковими захворюваннями. Більшість досліджень повідомляли про тимчасове покращення апетиту та самопочуття, тоді як не було жодного впливу на масу тіла або виживаність.<sup>7,89</sup> Антианоректичний ефект кортикостероїдів є тимчасовим і часто зникає через кілька тижнів.<sup>90</sup> Наявні лише обмежені дані щодо переваг одного кортикостероїда над іншим, вони не дозволяють пріоритетно рекомендувати один з препаратів.

### ***Прогестини***

Медроксипрогестерону ацетат і мегестролу ацетат (МА) широко вивчалися для відновлення втраченої маси тіла та анорексії у онкологічних хворих. У доклінічних моделях прогестини стимулюють апетит і пригнічують синтез прозапальних цитокінів. Кокранівський огляд,<sup>91</sup> що включає 23 РКД з застосування МА у пацієнтів з раком (середня тривалість 8 тижнів), виявив значне покращення апетиту (відносний ризик 2,57) і збільшення маси тіла (відносний ризик 1,55). Однак не спостерігалось послідовне покращення якості життя, а даних щодо м'язової маси чи рухової функції не представлено. У проаналізованих дослідженнях МА застосовували в дозах 160-800 мг/день, і покращення маси тіла було вищим при дозах >160 мг/день, тоді як вплив дози на апетит не спостерігався.

Лікування з застосуванням МА асоціюється з підвищеним ризиком тромбоемболії, затримки рідини, надниркової недостатності та гіпогонадізму у пацієнтів чоловічої статі.<sup>92</sup> Хоча у вищезгаданому Кокранівському огляді повідомляється, що лікування МА пов'язано з підвищеним рівнем смертності,<sup>91</sup> в оновленій версії зроблено висновок, що МА не підвищує рівень несприятливих подій або смертності.<sup>93</sup>

Хоча прогестини вивчалися в багатьох РКД, підтверджуючи помірну стимуляцію апетиту, їх клінічне застосування обмежене через значний ризик потенційно серйозних побічних ефектів.

### ***Канабіноїди***

*Cannabis sativa* — лікарська рослина, що містить багато канабіноїдів, включаючи тетрагідроканабінол (ТГК). Медичний канабіс доступний у різних формах, наприклад, таблетки/капсули, електронні засоби куріння або пероральний спрей.

В онкологічних пацієнтів з кахексією, при вивченні в невеликих дослідженнях і серіях клінічних випадків, виявилось, що ТГК покращує апетит і зменшує втрату ваги. Однак масштабніші рандомізовані дослідження, що порівнюють ТГК з МА<sup>94</sup> або плацебо,<sup>95</sup> можуть не виявити значного впливу на апетит або якість життя; у цих спостереженнях токсичність була низькою. У невеликому, плацебо-контрольованому 8-тижневому РКД за участю 47 пацієнтів з анорексією та прогресуючим недрібноклітинним раком легенів ТГК синтетичного походження, набілон, мав низьку токсичність, але без істотного впливу на апетит або якість життя.<sup>96</sup> Поточні дані про безпеку для медичного застосування канабісу при раковій кахексії засновуються лише на кількох дослідженнях, коли пацієнти, ймовірно, отримували недостатню дозу, тому залишаються проблеми з безпекою.

***Коментар робочої групи:*** на момент розробки клінічної настанови тетрагідроканабінол, набілон та медичний канабіс в Україні не зареєстровано.

### ***Андрогени***

У онкохворих гіпогонадізм пов'язаний із статусом прогресуючого раку, втратою ваги та, швидше за все, із застосуванням опіоїдної терапії. Було показано, що анаболічні андрогенні стероїди зменшують втрату м'язової маси та сили у пацієнтів із виснаженням, пов'язаним із синдромом набутого імунodefіциту. Застосування андрогенів у пацієнтів із раковою кахексією не вивчалось. У РКД 37 пацієнтів з раком легенів аналог нандролон не покращував масу тіла порівняно з плацебо. У РКД з трьома групами, що включало 496 пацієнтів з кахексією, флуоксиместерон 10 мг двічі на добу значно поступався МА 800 мг/добу щодо покращення апетиту.<sup>98</sup>

***Коментар робочої групи:*** на момент розробки клінічної настанови лікарські засоби з міжнародними непатентованими назвами нандролон та флуоксиместерон в Україні не зареєстровано.

### ***Оланзапін***

Оланзапін є атипичним антипсихотичним препаратом, що діє на численні рецептори, включаючи рецептори дофаміну та серотоніну, обидва з яких потенційно мають патофізіологічний вплив при кахексії.<sup>99</sup> При клінічному застосуванні оланзапін спричиняє більш значне збільшення ваги, ніж інші антипсихотичні препарати.<sup>100</sup> В одному дослідженні аналізувався вплив збільшення дози оланзапіну у 39 пацієнтів з прогресуючим раком, які втрачали масу тіла, однак не було встановлено уповільнення втрати маси тіла.<sup>101</sup>



Разом з тим, у дослідженні, у якому рандомізували 80 пацієнтів із пізньою стадією раку для отримання МА або МА та оланзапіну, комбінована група дала значне покращення апетиту та маси тіла.<sup>99</sup> У нещодавньому РКД оланзапін значно зменшив нудоту, не спричинену хіміотерапією, у 30 пацієнтів із прогресуючим раком порівняно з плацебо.<sup>102</sup> Таким чином, оланзапін можна розглядати для лікування хронічної нудоти у пацієнтів із прогресуючим раком.

### ***Нестероїдні протизапальні засоби***

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) блокують циклооксигеназні шляхи та зменшують запалення, пригнічуючи продукцію простагландинів. НПЗЗ вивчалися щодо зменшення катаболічного імпульсу системного запалення у пацієнтів з пізніми стадіями раку і кахексією. У систематичному огляді, що включає шість контрольованих і сім обсерваційних досліджень,<sup>103</sup> в 11 із цих спостережень повідомляли про збільшення або стабілізацію маси тіла або нежирової маси тіла з незначною кількістю побічних ефектів. Однак сукупні докази були слабкими через низьку методологічну якість проаналізованих досліджень. Таким чином, у пацієнтів з кахексією, які потребують контролю болю, можна розглянути НПЗЗ із потенційною додатковою користю щодо покращення показників маси тіла.

### ***Прокінетики***

Метоклопрамід і домперидон широко використовуються для лікування раннього відчуття насичення та хронічної нудоти,<sup>104</sup> а також синдрому диспепсії та гастропарезу.<sup>105</sup> Проте жодне велике РКД не досліджувало роль прокінетичних засобів при кахексії. У той час як одне РКД за участю пацієнтів із пізньою стадією раку показало, що метоклопрамід може зменшити нудоту, але не має впливу на апетит,<sup>106</sup> подібних досліджень із застосуванням домперидону не проводилося.

Метоклопрамід і домперидон можуть викликати серйозні, переважно неврологічні, побічні ефекти, наприклад, пізня дискінезія, спазми, депресія, запаморочення та затримка сечі.<sup>107</sup>

### ***Агоністи рецепторів греліну***

Анаморелін нещодавно схвалено в Японії для лікування кахексії при раку у пацієнтів з недрібноклітинним раком легенів, раком шлунка, раком підшлункової залози та колоректальним раком, але він не схвалений у Європі на основі результатів досліджень ROMANO, які показали більш скромне покращення нежирової маси тіла порівняно з японськими дослідженнями.

***Коментар робочої групи:*** на момент розробки клінічної настанови анаморелін в Україні не зареєстровано.

### ***Комбінована терапія***

Опубліковані дослідження, що досліджують потенційну синергію між фармакологічними засобами, такими як прогестини, антиоксиданти, L-карнітин, талідомід, Омега-3 жирні кислоти та НПЗЗ, були неефективними або ненадійними через методологічні недоліки.<sup>108,109</sup>

**Коментар робочої групи:** *L-карнітин* – торгова назва лікарського засобу з міжнародною непатентованою назвою *левокарнітин*.

### **Рекомендації**

- Кортикостероїди можна використовувати для підвищення апетиту впродовж короткого терміну до 2-3 тижнів. Вплив на апетит зазвичай зникає при тривалому лікуванні [I, B].

- Прогестини можна використовувати для підвищення апетиту та маси тіла, але не для збільшення м'язової маси, якості життя чи фізичної функції у пацієнтів із раковою кахексією [I, B]. Необхідно враховувати ризик серйозних побічних ефектів, включаючи тромбоемболічні ускладнення.

- Немає достатніх доказів на підтримку використання медичного канабісу або його похідних для полегшення анорексії або раннього відчуття насичення у пацієнтів із раковою кахексією [II, C].

- Оскільки немає даних про відсутність сприятливого ефекту щодо збільшення м'язової маси, андрогени не рекомендуються для пацієнтів з кахексією [II, D].

- Існують помірні докази, які свідчать про можливість застосування оланзапіну для лікування апетиту та нудоти у пацієнтів з прогресуючим раком [II, B].

- Немає достатніх доказів, щоб рекомендувати застосування НПЗЗ в якості монотерапії для лікування ракової кахексії [III, C].

- Немає достатніх доказів, щоб рекомендувати застосування метоклопраміду або домперидону окремо для лікування кахексії при раку [II, C].

- Немає достатніх доказів, щоб рекомендувати конкретні комбіновані схеми, через відсутність доказів, отриманих у великих, добре спланованих рандомізованих дослідженнях [II, C].

## **СПІЛКУВАННЯ З ХВОРИМИ ТА ЇХ СІМ'ЯМИ**

### ***Усунення психосоціального дистресу, пов'язаного з кахексією.***

За наявності пов'язаних з кахексією симптомів, таких як анорексія і втома, пацієнти та їхні родини відчують стресові зміни харчових звичок і складні соціальні взаємодії.<sup>110,111</sup> Пацієнти повідомляють, що хочуть і намагаються їсти, але не можуть це зробити, а члени сім'ї часто неправильно розуміють складні та значні розлади, відповідальні за анорексію та відразу до їжі при кахексії, і тиснуть на своїх родичів, щоб вони їли, тим самим посилюючи напругу та конфлікт між родиною і пацієнтом.<sup>112,113</sup> Крім того, тривала втрата маси тіла та функцій змінює зовнішній вигляд пацієнта з наслідками для нього і самооцінки.<sup>113</sup>

Раннє виявлення психосоціального дистресу та впливу кахексії дозволяє своєчасно втручатися в контроль симптомів тривоги та поліпшувати якість життя.<sup>114</sup>

### ***Комунікація, орієнтована на кахексію***

Фокус-групи та напівструктуровані співбесіди з 34 ірландськими професіоналами охорони здоров'я показали, що лікарі, медсестри та дієтологи, як правило, уникають проблем, пов'язаних із кахексією при раку, через труднощі в роз'ясненні про її складну та часто незворотну природу та негативний прогноз, а також через страх погіршити надію пацієнта.<sup>115</sup> Однак відсутність визнання проблеми кахексії змусило членів сім'ї почуватися дезінформованими та ізольованими.<sup>116</sup> Погана комунікація з боку медичних працівників може послабити впевненість пацієнтів і сімей у їхніх знаннях і розумінні кахексії; тому, перевага повинна віддаватися наданню прозорості та об'єктивної інформації.<sup>116</sup> Велике опитування (рівень відповідей 76%) серед 702 членів сімей хворих на рак, які зазнали втрати, показало, що медичні працівники можуть полегшити психологічний та емоційний стрес, пояснюючи механізми ракової кахексії якомога простіше.<sup>117</sup>

Спеціальна інформація про роль нутритивної підтримки відповідно до стадії кахексії (див. рис. 3) є основою для досягнення згоди між медичними працівниками, пацієнтами та родинами щодо цілей лікування. Систематичний огляд, що включав 19 досліджень, які вивчали дистрес, пов'язаний з харчуванням, у пацієнтів з кахексією, виявив, що основними причинами негативних психосоціальних ефектів є брак знань про природу ракової кахексії та невдалі спроби збільшити масу тіла. Структуроване та інформативне втручання запобігає тому, щоб сім'ї відчували себе пригніченими хворобою своїх близьких і самотніми в управлінні проблемами маси тіла та харчування.<sup>118</sup>

Ці висновки свідчать про те, що пацієнти та їхні родини потребують чесного, орієнтованого на проблему спілкування, адаптованого до стадії захворювання.

### ***Психосоціальні втручання***

Метою психосоціальних втручань є зменшення емоційного навантаження, пов'язаного з раковою кахексією, шляхом надання пацієнтам і сім'ям можливості справлятися з дисфункціями та розладами, пов'язаними з кахексією, таким чином покращуючи якість життя.<sup>118-120</sup> Медичні працівники можуть застосовувати різні стратегії (наприклад, відеоматеріали, історії, відкриті запитання), щоб допомогти пацієнтам і сім'ям поділитися своїми поглядами на проблеми, пов'язані з їжею.<sup>120</sup>

Невелике рандомізоване пілотне дослідження, яке оцінювало психосоціальне втручання щодо дистресу, пов'язаного з масою тіла та харчуванням у 50 пацієнтів із пізньою стадією раку виявило, що пацієнти, які отримували лікування, повідомили про нижчий рівень дистресу порівняно з контрольною групою.<sup>118</sup> Якісний аналіз показав, що психосоціальне втручання було корисним для осіб, що здійснюють догляд, оскільки воно надавало інформацію, заспокоювало та підтримувало самоконтроль.<sup>119</sup> У невеликому дослідженні з використанням змішаних методів орієнтованого на сім'ю психосоціального втручання, було розроблено та проведено однією медсестрою-дослідником, щоб допомогти пацієнтам із пізньою стадією раку та їхнім сім'ям/особам, які здійснюють догляд, впоратися з хворобою пацієнта і

мимовільною втратою ваги і погіршенням апетиту. Втручання проводилося під час особистих консультацій, і 15 із 16 осіб, які здійснюють догляд за пацієнтами повідомили про користь таких втручань.<sup>120</sup>

### **Рекомендації**

- Медичні працівники повинні регулярно оцінювати пацієнтів та їхні родини, щоб дозволити вчасно визначити будь-який психосоціальний дистрес [V, V].

- Медичні працівники повинні надавати індивідуальну інформацію відповідно до стадії кахексії та надавати пацієнтам та їхнім сім'ям можливість зрозуміти її природу, перебіг та біологічні механізми, а також визнати її негативні наслідки (наприклад, втрата ваги, зниження апетиту, раннє відчуття насичення), тим самим сприяючи більшій обізнаності про клінічний стан і необхідність раннього мультидисциплінарного втручання [IV, V].

- Психосоціальні втручання слід розглядати якомога раніше при лікуванні кахексії. Вони повинні проводитись підготовленими медичними працівниками та мати на меті допомогу пацієнтам та їхнім родинам впоратися з мимовільною втратою ваги та посилити індивідуальні комунікаційні впливи [III, V].

## **МУЛЬТИМОДАЛЬНЕ ЛІКУВАННЯ**

Мультиmodalьні втручання з приводу кахексії пропагуються вже більше десяти років на основі складної основної патофізіології [див. Розділ 2 (текст і Додатковий малюнок S2) Додаткового матеріалу, доступного за адресою <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100092>] і безлічі факторів, що впливають на масу тіла, м'язову масу, споживання їжі та фізичні функції.<sup>121</sup> Компоненти такої мультиmodalьної підтримки можуть сприяти досягненню цільового споживання калорій, фізичній активності, поліпшенню психосоціальних та духовних функцій, а також впливу на ключові фактори фізіології шляху кахексії, такі як запалення. Концепція використання синергії підтримуючих втручань була описана для досягнення «анаболічної компетентності».<sup>122</sup> Приклади мультиmodalьного лікування в повсякденній клінічній практиці були зібрані Maddocks та ін.<sup>123</sup> Однак наразі повідомлялося про декілька досліджень, які поєднували б окремі методи лікування; триваючі дослідження в основному зосереджені на одночасному фокусуванні на нутритивній підтримці, тренуванні м'язів і протизапальних концепціях. Важливо, що у здорових суб'єктів фізичні вправи значно сприяють збільшенню синтезу м'язового білка завдяки поліпшенню харчування.<sup>124</sup> У рандомізованому 6-тижневому пілотному дослідженні MENAS порівнювали мультиmodalьне поєднання НПЗЗ, порад щодо харчування, ПДХ, збагаченого ейкозапентаєновою кислотою, і фізичних вправ зі стандартним лікуванням у 46 пацієнтів із солідними пухлинами, які розпочинали хіміотерапію.<sup>82</sup> Це дослідження показало, що втручання покращило масу тіла і зараз супроводжується випробуванням III фази, в якому беруть участь пацієнти з раком легенів і підшлункової залози. Ще одне невелике дослідження, у якому 58 пацієнтів із пізньою стадією раку рандомізували на звичайну терапію або 12 тижнів програми тренувань у поєднанні з повторним консультуванням з

харчування показали значне збільшення споживання білка і зменшення нудоти та блювання.<sup>125</sup> Нещодавно велике РКД, що включало 328 пацієнтів з раніше нелікованим метастатичним раком стравоходу та шлунка, отримували стандартну допомогу або додаткові нутритивні та психологічні заходи; підтримка комбінованої модальності призвела до покращення ЗВ в аналізі намірів лікування.<sup>126</sup>

### **Рекомендація**

- У пацієнтів з кахексією пропонується поєднувати нутритивну підтримку з фізичними вправами та психологічною підтримкою [II, B]. Слід також розглянути протизапальні втручання [V, C].

## **ОРГАНІЗАЦІЯ УСПІШНОГО ЛІКУВАННЯ КАХЕКСІЇ**

Критичними моментами лікування кахексії є проведення скринінгу, оцінка та лікування в плановому лікуванні. Ініціювання і підтримка цих зусиль, включаючи процес контролю якості, потребує підтримки з боку керівників лікувальних закладів. Доказів клінічної ефективності ведення кахексії недостатньо через брак РКД.<sup>127</sup> Екстраполяція знеболюючих втручань<sup>128</sup> або спеціалізованої паліативної допомоги<sup>129</sup> свідчить про їх потенційну ефективність. Як правило, зареєстрований дієтолог, фізіотерапевт, медсестра з паліативної допомоги, психолог і фахівець з паліативної/підтримуючої/реабілітаційної допомоги, які в ідеалі також працюють у сфері онкології,<sup>130</sup> могли б створити «внутрішнє коло» клініки або команди кахексії (рис. 6). Тісна інтеграція цих спеціалістів у онкологічні клініки (наприклад, обговорення випадків, ради з пухлин, клінічні обходи, навчання, клінічні випробування), а також доступ до спеціалістів, таких як гастроентерологи (наприклад, для вентиляції, стентування, гастростомії, єюностомії), фахівці в області голови та шиї, експерти мовної терапії та спеціалісти з болу при інвазивних втручаннях настійно рекомендуються.

### **Рекомендації**

- Скринінг на кахексію має бути інтегрований у рутинну практику лікування раку та інших важких хронічних захворювань, що підтримується відповідними професіоналами та пов'язане з негайним доступом до втручання з лікування кахексії [V, B].

- Лікування кахексії слід проводити за допомогою комбінації харчування, фізичної активності, психологічної, онкологічної, паліативної/підтримуючої/реабілітаційної допомоги та компетенції онкологів [V, B].

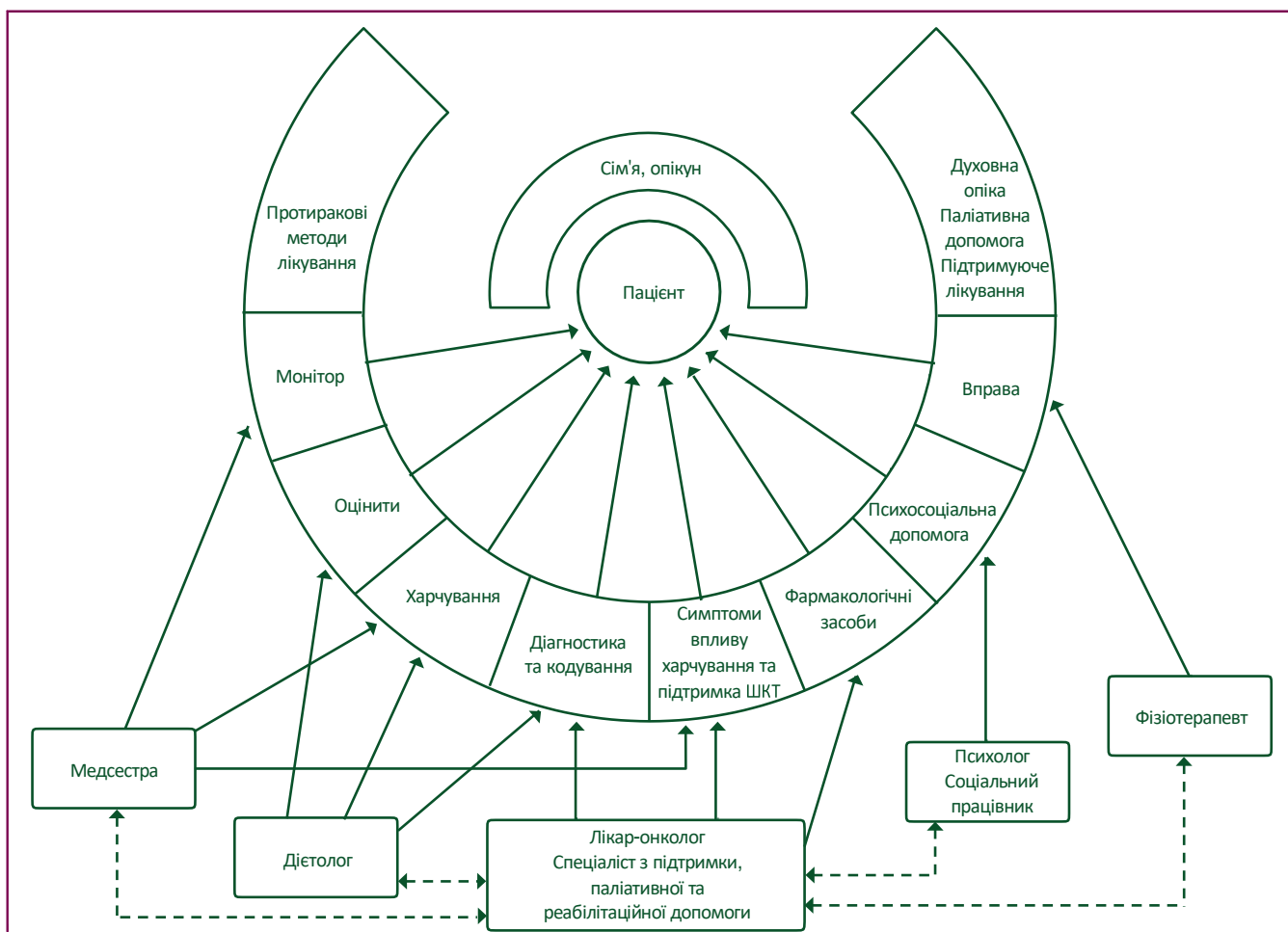
## **МЕТОДОЛОГІЯ**

Ця настанова з клінічної практики розроблена відповідно до стандартної операційної процедури розробки настанов з клінічної практики ESMO

(<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-guidelines-methodology>).

Відповідну літературу підібрано авторами-експертами. Рівні доказів і класи рекомендацій були застосовані за допомогою системи, наведеної в Додатковій таблиці S3, доступній за адресою <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100092>.<sup>131</sup>

Заяви без класифікації експерти вважали обґрунтованою стандартною клінічною практикою.



**Рисунок 6.** Обов'язки та взаємодія членів мультимодальної команди.

ШКТ – шлунково-кишковий тракт.

Стрілки суцільної лінії відображують обов'язки. Пунктирні стрілки відображують взаємодію. Подальша співпраця (наприклад, з гастроентерологами, хірургами, фахівцями з голови та шиї) часто буде необхідна.

### Список літератури

1. Fearon K, Arends J, Baracos V. Understanding the mechanisms and treatment options in cancer cachexia. *Nat Rev Clin Oncol*. 2013;10(2): 90-99.
2. Schcolnik-Cabrera A, Chávez-Blanco A, Domínguez-Gómez G, et al. Understanding tumor anabolism and patient catabolism in cancer-associated cachexia. *Am J Cancer Res*. 2017;7(5):1107-1135.
3. Mannion E, Gilmartin JJ, Donnellan P, et al. Effect of chemotherapy on quality of life in patients with non-small cell lung cancer. *Support Care Cancer*. 2014;22(5):1417-1428.
4. Prigerson HG, Bao Y, Shah MA, et al. Chemotherapy use, performance status, and quality of life at the end of life. *JAMA Oncol*. 2015;1(6): 778-784.
5. Roeland EJ, Bohlke K, Baracos VE, et al. Management of cancer cachexia: ASCO guideline. *J Clin Oncol*. 2020;38(21):2438-2453.
6. Fearon K, Strasser F, Anker SD, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol*. 2011;12(5):489-495.
7. Arends J, Bachmann P, Baracos V, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr*. 2017;36(1):11-48.
8. Cederholm T, Jensen GL, Correia M, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition: a consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr*. 2019;38(1):1-9.
9. Cahill GF Jr. Starvation in man. *N Engl J Med*. 1970;282(12):668-675.
10. Arends J. Mangelernährung bei Tumorpatienten. *Onkologe*. 2008;14: 9-14.
11. Jensen GL, Mirtallo J, Compher C, et al. Adult starvation and disease-related malnutrition: a proposal for etiology-based diagnosis in the clinical practice setting from the International Consensus Guideline Committee. *Clin Nutr*. 2010;29(2):151-153.
12. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature*. 2002;420(6917):860-867.
13. Baracos VE, Martin L, Korc M, et al. Cancer-associated cachexia. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:17105.
14. Straub RH. Evolutionary medicine and chronic inflammatory state: known and new concepts in pathophysiology. *J Mol Med (Berl)*. 2012;90(5):523-534.
15. McMillan DC. The systemic inflammation-based Glasgow Prognostic Score: a decade of experience in patients with cancer. *Cancer Treat Rev*. 2013;39(5):534-540.
16. Fearon KC, Glass DJ, Guttridge DC. Cancer cachexia: mediators, signaling, and metabolic pathways. *Cell Metab*. 2012;16(2):153-166.
17. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16-31.
18. Bozzetti F. Chemotherapy-induced sarcopenia. *Curr Treat Options Oncol*. 2020;21(1):7.
19. Prado CM, Lieffers JR, McCargar LJ, et al. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2008;9(7):629-635.
20. Caillet P, Liuu E, Raynaud Simon A, et al. Association between cachexia, chemotherapy and outcomes in older cancer patients: a systematic review. *Clin Nutr*. 2017;36(6):1473-1482.
21. van Bokhorst-de van der Schueren MA, Guaitoli PR, Jansma EP, et al. Nutrition screening tools: does one size fit all? A systematic review of screening tools for the hospital setting. *Clin Nutr*. 2014;33(1):39-58.
22. Isenring E, Elia M. Which screening method is appropriate for older cancer patients at risk for malnutrition? *Nutrition*. 2015;31(4):594-597.
23. Omlin A, Blum D, Wierecky J, et al. Nutrition impact symptoms in advanced cancer patients: frequency and specific interventions, a case-control study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2013;4(1):55-61.
24. Krishnan M, Temel JS, Wright AA, et al. Predicting life expectancy in patients with advanced incurable cancer: a review. *J Support Oncol*. 2013;11(2):68-74.

25. Hui D, Paiva CE, Del Fabbro EG, et al. Prognostication in advanced cancer: update and directions for future research. *Support Care Cancer*. 2019;27(6):1973-1984.
26. Simmons CPL, McMillan DC, McWilliams K, et al. Prognostic tools in patients with advanced cancer: a systematic review. *J Pain Symptom Manage*. 2017;53(5):962-970.e10.
27. Arends J. Struggling with nutrition in patients with advanced cancer: nutrition and nourishment-focusing on metabolism and supportive care. *Ann Oncol*. 2018;29(suppl\_2):ii27-ii34.
28. Dev R, Bruera E, Dalal S. Insulin resistance and body composition in cancer patients. *Ann Oncol*. 2018;29(suppl\_2):ii18-ii26
29. Haran PH, Rivas DA, Fielding RA. Role and potential mechanisms of anabolic resistance in sarcopenia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2012;3(3):157-162.
30. Baldwin C, Spiro A, Ahern R, et al. Oral nutritional interventions in malnourished patients with cancer: a systematic review and metaanalysis. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104(5):371-385.
31. Bourdel-Marchasson I, Blanc-Bisson C, Doussau A, et al. Nutritional advice in older patients at risk of malnutrition during treatment for chemotherapy: a two-year randomized controlled trial. *PLoS One*. 2014;9(9):e108687.
32. de van der Schueren MAE, Laviano A, Blanchard H, et al. Systematic review and meta-analysis of the evidence for oral nutritional intervention on nutritional and clinical outcomes during chemo(radio) therapy: current evidence and guidance for design of future trials. *Ann Oncol*. 2018;29(5):1141-1153.
33. Bouleuc C, Anota A, Cornet C, et al. Impact on health-related quality of life of parenteral nutrition for patients with advanced cancer cachexia: results from a randomized controlled trial. *Oncologist*. 2020;25(5):e843-e851.
34. Oh SY, Jun HJ, Park SJ, et al. A randomized phase II study to assess the effectiveness of fluid therapy or intensive nutritional support on survival in patients with advanced cancer who cannot be nourished via enteral route. *J Palliat Med*. 2014;17(11):1266-1270.
35. Purcell SA, Elliott SA, Walter PJ, et al. Total energy expenditure in patients with colorectal cancer: associations with body composition, physical activity, and energy recommendations. *Am J Clin Nutr*. 2019;110(2):367-376.
36. Bozzetti F, Bozzetti V. Is the intravenous supplementation of amino acid to cancer patients adequate? A critical appraisal of literature. *Clin Nutr*. 2013;32(1):142-146.
37. Winter A, MacAdams J, Chevalier S. Normal protein anabolic response to hyperaminoacidemia in insulin-resistant patients with lung cancer cachexia. *Clin Nutr*. 2012;31(5):765-773.
38. Wolfe RR. The 2017 Sir David P Cuthbertson lecture. Amino acids and muscle protein metabolism in critical care. *Clin Nutr*. 2018;37(4):1093-1100.
39. Cao DX, Wu GH, Zhang B, et al. Resting energy expenditure and body composition in patients with newly detected cancer. *Clin Nutr*. 2010;29(1):72-77.
40. Körber J, Pricelius S, Heidrich M, et al. Increased lipid utilization in weight losing and weight stable cancer patients with normal body weight. *Eur J Clin Nutr*. 1999;53(9):740-745.
41. Fearon KC, Borland W, Preston T, et al. Cancer cachexia: influence of systemic ketosis on substrate levels and nitrogen metabolism. *Am J Clin Nutr*. 1988;47(1):42-48.
42. Breitzkreutz R, Tesdal K, Jentschura D, et al. Effects of a high-fat diet on body composition in cancer patients receiving chemotherapy: a randomized controlled study. *Wien Klin Wochenschr*. 2005;117(19-20):685-692.
43. Garg S, Yoo J, Winquist E. Nutritional support for head and neck cancer patients receiving radiotherapy: a systematic review. *Support Care Cancer*. 2010;18(6):667-677.
44. Langius JA, Zandbergen MC, Eerenstein SE, et al. Effect of nutritional interventions on nutritional status, quality of life and mortality in patients with head and neck cancer receiving (chemo)radiotherapy: a systematic review. *Clin Nutr*. 2013;32(5):671-678.



45. Balstad TR, Solheim TS, Strasser F, et al. Dietary treatment of weightloss in patients with advanced cancer and cachexia: a systematic literature review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2014;91(2):210-221.
46. Lee JLC, Leong LP, Lim SL. Nutrition intervention approaches to reduce malnutrition in oncology patients: a systematic review. *Support Care Cancer*. 2016;24(1):469-480.
47. Blackwood HA, Hall CC, Balstad TR, et al. A systematic review examining nutrition support interventions in patients with incurable cancer. *Support Care Cancer*. 2020;28(4):1877-1889.
48. de Aguiar Pastore Silva J, Emilia de Souza Fabre M, Waitzberg DL. Omega-3 supplements for patients in chemotherapy and/or radiotherapy: a systematic review. *Clin Nutr*. 2015;34(3):359-366.
49. Cereda E, Cappello S, Colombo S, et al. Nutritional counseling with or without systematic use of oral nutritional supplements in head and neck cancer patients undergoing radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2018;126(1):81-88.
50. van der Meij BS, van Bokhorst-de van der Schueren MA, Langius JA, et al. n-3 PUFAs in cancer, surgery, and critical care: a systematic review on clinical effects, incorporation, and washout of oral or enteral compared with parenteral supplementation. *Am J Clin Nutr*. 2011;94(5):1248-1265.
51. Dewey A, Baughan C, Dean T, et al. Eicosapentaenoic acid (EPA, an omega-3 fatty acid from fish oils) for the treatment of cancer cachexia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;2007(1):Cd004597.
52. Bossola M. Nutritional interventions in head and neck cancer patients undergoing chemoradiotherapy: a narrative review. *Nutrients*. 2015;7(1):265-276.
53. Blumenstein I, Shastri YM, Stein J. Gastroenteric tube feeding: techniques, problems and solutions. *World J Gastroenterol*. 2014;20(26): 8505-8524.
54. Altintas ND, Aydin K, Türkoglu MA, et al. Effect of enteral versus parenteral nutrition on outcome of medical patients requiring mechanical ventilation. *Nutr Clin Pract*. 2011;26(3):322-329.
55. Chow R, Bruera E, Arends J, et al. Enteral and parenteral nutrition in cancer patients, a comparison of complication rates: an updated systematic review and (cumulative) meta-analysis. *Support Care Cancer*. 2020;28(3):979-1010.
56. Scolapio JS, Picco MF, Tarrosa VB. Enteral versus parenteral nutrition: the patient's preference. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2002;26(4): 248-250.
57. King PC, Barrimore SE, Pulle RC, et al. "I wouldn't ever want it": a qualitative evaluation of patient and caregiver perceptions toward enteral tube feeding in hip fracture inpatients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2019;43(4):526-533.
58. Bozzetti F. Nutritional support of the oncology patient. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013;87(2):172-200.
59. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Nasogastric feeding tubes versus percutaneous endoscopic gastrostomy for patients with head or neck cancer: a review of clinical effectiveness and guidelines. 2014. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK253809/>. Accessed September 7, 2020.
60. Corry J, Poon W, McPhee N, et al. Randomized study of percutaneous endoscopic gastrostomy versus nasogastric tubes for enteral feeding in head and neck cancer patients treated with (chemo)radiation. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2008;52(5):503-510.
61. Sadasivan A, Faizal B, Kumar M. Nasogastric and percutaneous endoscopic gastrostomy tube use in advanced head and neck cancer patients: a comparative study. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2012;26(3):226-232.
62. Zhang Z, Zhu Y, Ling Y, et al. Comparative effects of different enteral feeding methods in head and neck cancer patients receiving radiotherapy or chemoradiotherapy: a network meta-analysis. *Onco Targets Ther*. 2016;9:2897-2909.
63. Wang J, Liu M, Liu C, et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy versus nasogastric tube feeding for patients with head and neck cancer: a systematic review. *J Radiat Res*. 2014;55(3):559-567.

64. Bozzetti F, Santarpia L, Pironi L, et al. The prognosis of incurable cachectic cancer patients on home parenteral nutrition: a multicentre observational study with prospective follow-up of 414 patients. *Ann Oncol*. 2014;25(2):487-493.
65. Bozzetti F, Cotogni P, Lo Vullo S, et al. Development and validation of a nomogram to predict survival in incurable cachectic cancer patients on home parenteral nutrition. *Ann Oncol*. 2015;26(11):2335-2340.
66. Cotogni P, De Carli L, Passera R, et al. Longitudinal study of quality of life in advanced cancer patients on home parenteral nutrition. *Cancer Med*. 2017;6(7):1799-1806.
67. Sowerbutts AM, Lal S, Sremanakova J, et al. Home parenteral nutrition for people with inoperable malignant bowel obstruction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;8(8):Cd012812. ESMO Open J. Arends et al. 16 <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100092> Volume 6 - Issue 3 - 2021
68. Tobberup R, Thoresen L, Falkmer UG, et al. Effects of current parenteral nutrition treatment on health-related quality of life, physical function, nutritional status, survival and adverse events exclusively in patients with advanced cancer: a systematic literature review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019;139:96-107.
69. Keane N, Fragkos KC, Patel PS, et al. Performance status, prognostic scoring, and parenteral nutrition requirements predict survival in patients with advanced cancer receiving home parenteral nutrition. *Nutr Cancer*. 2018;70(1):73-82.
70. Bozzetti F, Cozzaglio L, Biganzoli E, et al. Quality of life and length of survival in advanced cancer patients on home parenteral nutrition. *Clin Nutr*. 2002;21(4):281-288.
71. Altman DG, Bland JM. Absence of evidence is not evidence of absence. *BMJ*. 1995;311(7003):485.
72. Pironi L, Arends J, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on chronic intestinal failure in adults. *Clin Nutr*. 2016;35(2):247-307.
73. Culine S, Chambrier C, Tadmouri A, et al. Home parenteral nutrition improves quality of life and nutritional status in patients with cancer: a French observational multicentre study. *Support Care Cancer*. 2014;22(7):1867-1874.
74. Girke J, Seipt C, Markowski A, et al. Quality of life and nutrition condition of patients improve under home parenteral nutrition: an exploratory study. *Nutr Clin Pract*. 2016;31(5):659-665.
75. Vashi PG, Dahlk S, Popiel B, et al. A longitudinal study investigating quality of life and nutritional outcomes in advanced cancer patients receiving home parenteral nutrition. *BMC Cancer*. 2014;14:593.
76. Obling SR, Wilson BV, Pfeiffer P, et al. Home parenteral nutrition increases fat free mass in patients with incurable gastrointestinal cancer. Results of a randomized controlled trial. *Clin Nutr*. 2019;38(1):182-190.
77. Segal R, Zwaal C, Green E, et al. Exercise for people with cancer: a systematic review. *Curr Oncol*. 2017;24(4):e290-e315.
78. Grande AJ, Silva V, Maddocks M. Exercise for cancer cachexia in adults: executive summary of a Cochrane Collaboration systematic review. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2015;6(3):208-211.
79. Oldervoll LM, Loge JH, Lydersen S, et al. Physical exercise for cancer patients with advanced disease: a randomized controlled trial. *Oncologist*. 2011;16(11):1649-1657.
80. Hall CC, Cook J, Maddocks M, et al. Combined exercise and nutritional rehabilitation in outpatients with incurable cancer: a systematic review. *Support Care Cancer*. 2019;27(7):2371-2384.
81. Malcolm L, Mein G, Jones A, et al. Strength in numbers: patient experiences of group exercise within hospice palliative care. *BMC Palliat Care*. 2016;15(1):97.
82. Solheim TS, Laird BJA, Balstad TR, et al. A randomized phase II feasibility trial of a multimodal intervention for the management of cachexia in lung and pancreatic cancer. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017;8(5):778-788.
83. Oechsle K, Aslan Z, Suesse Y, et al. Multimodal exercise training during myeloablative chemotherapy: a prospective randomized pilot trial. *Support Care Cancer*. 2014;22(1):63-69.

84. Hardee JP, Counts BR, Carson JA. Understanding the role of exercise in cancer cachexia therapy. *Am J Lifestyle Med.* 2019;13(1):46-60.
85. Jetté M, Sidney K, Blümchen G. Metabolic equivalents (METs) in exercise testing, exercise prescription, and evaluation of functional capacity. *Clin Cardiol.* 1990;13(8):555-565.
86. Coutinho AE, Chapman KE. The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights. *Mol Cell Endocrinol.* 2011;335(1):2-13.
87. Schakman O, Kalista S, Barbé C, et al. Glucocorticoid-induced skeletal muscle atrophy. *Int J Biochem Cell Biol.* 2013;45(10):2163-2172.
88. Fabi A, Bhargava R, Fatigoni S, et al. Cancer-related fatigue: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis and treatment. *Ann Oncol.* 2020;31(6):713-723.
89. Yavuzsen T, Davis MP, Walsh D, et al. Systematic review of the treatment of cancer-associated anorexia and weight loss. *J Clin Oncol.* 2005;23(33):8500-8511.
90. Moertel CG, Schutt AJ, Reitemeier RJ, et al. Corticosteroid therapy of preterminal gastrointestinal cancer. *Cancer.* 1974;33(6):1607-1609.
91. Ruiz Garcia V, López-Briz E, Carbonell Sanchis R, et al. Megestrol acetate for treatment of anorexia-cachexia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(3):Cd004310.
92. Dev R, Del Fabbro E, Bruera E. Association between megestrol acetate treatment and symptomatic adrenal insufficiency with hypogonadism in male patients with cancer. *Cancer.* 2007;110(6): 1173-1177.
93. Ruiz-García V, López-Briz E, Carbonell-Sanchis R, et al. Megestrol acetate for cachexia-anorexia syndrome. A systematic review. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2018;9(3):444-452.
94. Jatoi A, Windschitl HE, Loprinzi CL, et al. Dronabinol versus megestrol acetate versus combination therapy for cancer-associated anorexia: a North Central Cancer Treatment Group study. *J Clin Oncol.* 2002;20(2):567-573.
95. Strasser F, Luftner D, Possinger K, et al. Comparison of orally administered cannabis extract and delta-9-tetrahydrocannabinol in treating patients with cancer-related anorexia-cachexia syndrome: a multicenter, phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial from the Cannabis-In-Cachexia-Study-Group. *J Clin Oncol.* 2006;24(21):3394-3400.
96. Turcott JG, Del Rocío Guillen Núñez M, Flores-Estrada D, et al. The effect of nabilone on appetite, nutritional status, and quality of life in lung cancer patients: a randomized, double-blind clinical trial. *Support Care Cancer.* 2018;26(9):3029-3038.
97. Chlebowski RT, Herrold J, Ali I, et al. Influence of nandrolone decanoate on weight loss in advanced non-small cell lung cancer. *Cancer.* 1986;58(1):183-186.
98. 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(10): 3299-3306.
99. Navari RM, Brenner MC. Treatment of cancer-related anorexia with olanzapine and megestrol acetate: a randomized trial. *Support Care Cancer.* 2010;18(8):951-956.
100. Parsons B, Allison DB, Loebel A, et al. Weight effects associated with antipsychotics: a comprehensive database analysis. *Schizophr Res.* 2009;110(1-3):103-110.
101. Naing A, Dalal S, Abdelrahim M, et al. Olanzapine for cachexia in patients with advanced cancer: an exploratory study of effects on weight and metabolic cytokines. *Support Care Cancer.* 2015;23(9): 2649-2654.
102. Navari RM, Pywell CM, Le-Rademacher JG, et al. Olanzapine for the treatment of advanced cancer-related chronic nausea and/or vomiting: a randomized pilot trial. *JAMA Oncol.* 2020;6(6):895-899.
103. Solheim TS, Fearon KC, Blum D, et al. Non-steroidal anti-inflammatory treatment in cancer cachexia: a systematic literature review. *Acta Oncol.* 2013;52(1):6-17.
104. Del Fabbro E, Hui D, Dalal S, et al. Clinical outcomes and contributors to weight loss in a cancer cachexia clinic. *J Palliat Med.* 2011;14(9): 1004-1008.

105. Camilleri M, Parkman HP, Shafi MA, et al. Clinical guideline: management of gastroparesis. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(1):18-37. quiz 38.
106. Bruera E, Belzile M, Neumann C, et al. A double-blind, crossover study of controlled-release metoclopramide and placebo for the chronic nausea and dyspepsia of advanced cancer. *J Pain Symptom Manage*. 2000;19(6):427-435.
107. European Medicine Agency. Metoclopramide-containing medicines. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/metoclopramide-containing-medicines>. Accessed March 31, 2021.
108. Mantovani G, Macciò A, Madeddu C, et al. Randomized phase III clinical trial of five different arms of treatment in 332 patients with cancer cachexia. *Oncologist*. 2010;15(2):200-211.
109. Mantovani G, Madeddu C. Cancer cachexia: medical management. *Support Care Cancer*. 2010;18(1):1-9.
110. Oberholzer R, Hopkinson JB, Baumann K, et al. Psychosocial effects of cancer cachexia: a systematic literature search and qualitative analysis. *J Pain Symptom Manage*. 2013;46(1):77-9
111. Strasser F, Binswanger J, Cerny T, et al. Fighting a losing battle: eating-related distress of men with advanced cancer and their female partners. A mixed-methods study. *Palliat Med*. 2007;21(2):129-137.
112. Orrevall Y, Tishelman C, Herrington MK, et al. The path from oral nutrition to home parenteral nutrition: a qualitative interview study of the experiences of advanced cancer patients and their families. *Clin Nutr*. 2004;23(6):1280-1287.
113. Reid J, McKenna H, Fitzsimons D, et al. The experience of cancer cachexia: a qualitative study of advanced cancer patients and their family members. *Int J Nurs Stud*. 2009;46(5):606-616.
114. Reid J. Psychosocial, educational and communicative interventions for patients with cachexia and their family carers. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2014;8(4):334-338.
115. Millar C, Reid J, Porter S. Healthcare professionals' response to cachexia in advanced cancer: a qualitative study. *Oncol Nurs Forum*. 2013;40(6):E393-E402.
116. Reid J, McKenna HP, Fitzsimons D, et al. An exploration of the experience of cancer cachexia: what patients and their families want from healthcare professionals. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2010;19(5):682-689.
117. Amano K, Maeda I, Morita T, et al. Eating-related distress and need for nutritional support of families of advanced cancer patients: a nationwide survey of bereaved family members. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2016;7(5):527-534.
118. Hopkinson JB, Fenlon DR, Okamoto I, et al. The deliverability, acceptability, and perceived effect of the Macmillan approach to weight loss and eating difficulties: a phase II, cluster-randomized, exploratory trial of a psychosocial intervention for weight- and eating-related distress in people with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage*. 2010;40(5):684-695.
119. Hopkinson JB, Fenlon DR, Foster CL. Outcomes of a nurse-delivered psychosocial intervention for weight- and eating-related distress in family carers of patients with advanced cancer. *Int J Palliat Nurs*. 2013;19(3):116. 118-23.
120. Hopkinson JB, Richardson A. A mixed-methods qualitative research study to develop a complex intervention for weight loss and anorexia in advanced cancer: the family approach to weight and eating. *Palliat Med*. 2015;29(2):164-176.
121. Fearon KC. Cancer cachexia: developing multimodal therapy for a multidimensional problem. *Eur J Cancer*. 2008;44(8):1124-1132.
122. Reckman GAR, Gomes-Neto AW, Vonk RJ, et al. Anabolic competence: assessment and integration of the multimodality interventional approach in disease-related malnutrition. *Nutrition*. 2019;65:179-184.
123. Maddocks M, Hopkinson J, Conibear J, et al. Practical multimodal care for cancer cachexia. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2016;10(4):298-305.
124. Atherton PJ, Smith K. Muscle protein synthesis in response to nutrition and exercise. *J Physiol*. 2012;590(5):1049-1057.

125. Uster A, Ruehlin M, Mey S, et al. Effects of nutrition and physical exercise intervention in palliative cancer patients: a randomized controlled trial. *Clin Nutr*. 2018;37(4):1202-1209.
126. Lu Z, Fang Y, Liu C, et al. Early interdisciplinary supportive care in patients with previously untreated metastatic esophagogastric cancer: a phase III randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2021;39(7):748-756.
127. Dev R, Hui D, Chisholm G, et al. Hypermetabolism and symptom burden in advanced cancer patients evaluated in a cachexia clinic. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2015;6(1):95-98.
128. Fallon M, Walker J, Colvin L, et al. Pain management in cancer center inpatients: a cluster randomized trial to evaluate a systematic integrated approach e the Edinburgh Pain Assessment and management tool. *J Clin Oncol*. 2018;36(13):1284-1290.
129. Haun MW, Estel S, Rücker G, et al. Early palliative care for adults with advanced cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6(6):Cd011129.
130. Hui D, Finlay E, Buss MK, et al. Palliative oncologists: specialists in the science and art of patient care. *J Clin Oncol*. 2015;33(20):2314-23 17.
131. Dykewicz CA. Summary of the guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2001;33(2):139-144 (Adapted from: Gross PA, Barrett TL, Dellinger EP et al. Purpose of quality standards for infectious diseases. *Clin Infect Dis*. 1994;18:421).
132. Malmstrom TK, Miller DK, Simonsick EM, et al. SARC-F: a symptom score to predict persons with sarcopenia at risk for poor functional outcomes. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2016;7(1):28-36.
133. Mourtzakis M, Prado CM, Lieffers JR, et al. A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2008;33(5):997-1006.
134. Edemekong P, Bomgaars D, Sukumaran S, Levy SB. Activities of daily living. In: *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing: Treasure Island, FL. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470404/>; 2020. Updated June 26, 2020. Accessed January 22, 2021.
135. Turner-Stokes L, Tonge P, Nyein K, et al. The Northwick Park Dependency Score (NPDS): a measure of nursing dependency in rehabilitation. *Clin Rehabil*. 1998;12(4):304-318.
136. Ministry of Health. Province of British Columbia. Frailty in older adults e early identification and management. *BCGuidelines.ca*. 2017. Available at: <https://www2.gov.bc.ca/assets/gov/health/practitionerpro/bc-guidelines/frailty-gaitspeed.pdf>. Accessed January 27, 2021.
137. Ottery FD. Definition of standardized nutritional assessment and interventional pathways in oncology. *Nutrition*. 1996;12(Suppl): S15-S19.
138. Hui D, Bruera E. The Edmonton symptom assessment system 25 years later: past, present, and future developments. *J Pain Symptom Manage*. 2017;53(3):630-643.
139. Nicholas D, Veach T. The psychosocial assessment of the adult cancer patient. *Prof Psychol Res Pr*. 2000;31:206-215.
140. FACIT Group. Functional assessment of anorexia/cachexia treatment (version 4). 2007. Available at: <https://www.facit.org/measureenglish-downloads/faact-english-downloads>. Accessed January 27, 2021.
141. Wheelwright SJ, Hopkinson JB, Darlington AS, et al. Development of the EORTC QLQ-CAX24, a questionnaire for cancer patients with cachexia. *J Pain Symptom Manage*. 2017;53(2):232-242.
142. Wallengren O, Lundholm K, Bosaeus I. Diagnostic criteria of cancer cachexia: relation to quality of life, exercise capacity and survival in unselected palliative care patients. *Support Care Cancer* 2013; 21:1569.
143. Campbell CG, Zander E, Thorland W. Predicted vs measured energy expenditure in critically ill, underweight patients. *Nutr Clin Pract* 2005; 20:276.

144. Ko, J.-K.; Lee, Y.-K.; Na, J.C.; Kim, D.-Y.; Kim, Y.-R. A Retrospective Analysis Evaluating the Outcome of Parenteral Nutrition in the Treatment of Anorexia Nervosa in Korea. *J. Clin. Med.* 2020, 9, 3711. <https://doi.org/10.3390/jcm9113711>

145. da Silva JSV, Seres DS, Sabino K, Adams SC, Berdahl GJ, Citty SW, Cober MP, Evans DC, Greaves JR, Gura KM, Michalski A, Plogsted S, Sacks GS, Tucker AM, Worthington P, Walker RN, Ayers P; Parenteral Nutrition Safety and Clinical Practice Committees, American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. ASPEN Consensus Recommendations for Refeeding Syndrome. *Nutr Clin Pract.* 2020 Apr;35(2):178-195. doi: 10.1002/ncp.10474. Epub 2020 Mar 2. Erratum in: *Nutr Clin Pract.* 2020 Jun;35(3):584-585. PMID: 32115791