

Nutriční a protinádorová terapie u onkologických pacientů s nízkou svalovou hmotou

Viktor Maňásek¹, Kamil Bezděk²

¹Komplexní onkologické centrum, Nemocnice Agel, Nový Jičín, a. s.

²Nutriční ambulance a odd. ARO, Nemocnice Agel, Nový Jičín, a. s.

Úbytek svalové hmoty je jev, se kterým se setkáváme v onkologii relativně často. Nejen celková hmotnost, ale rovněž složení tělesné hmoty (zastoupení svalové a tukové tkáně) má zásadní vliv na efektivitu protinádorové léčby, případně její toxicitu. Na svalový metabolismus působí různá protinádorová léčiva odlišně. Shrnujeme nejen působení cytostatik a cílené terapie, ale zabýváme se rovněž moderní imuno-onkologickou léčbou. Především pak souvislostí mezi tělesným složením organismu a protinádorovou účinností. Jsou shrnuta základní doporučení pro nutriční postupy u pacientů s nízkou svalovou hmotou.

Klíčová slova: nutriční terapie, sarkopenie, chemoterapie, cílená terapie, imunoterapie.

Nutritional and anticancer therapy in cancer patients with low muscle mass

The loss of muscle mass is a phenomenon encountered relatively frequently in oncology. Not only the total weight, but also the composition of body mass (muscle and adipose tissue) has a major influence on the effectiveness of anticancer treatment and its toxicity. Various anticancer drugs have different effects on muscle metabolism. We summarize not only the actions of cytostatics and targeted therapies, but also modern immuno-oncological treatment. First of all, the link between body composition and anticancer activity. Basic recommendations for nutrition procedures in patients with low muscle mass are summarised.

Key words: nutrition therapy, sarcopenia, chemotherapy, targeted therapy, immunotherapy.

Úskalí diagnostiky nízké svalové hmoty

Je to již téměř deset let, kdy byl v českých onkologických ambulancích proveden celonárodní nutriční průzkum, jehož se účastnilo cca deset tisíc pacientů (1). Riziko malnutrice bylo zjištěno u cca 60 % ambulantních onkologických pacientů v ČR, a to bez ohledu na fázi onemocnění, druh novotvaru nebo způsob léčby. Překvapivým zjištěním českého projektu tehdy bylo, že průměrný „body mass index“ (BMI) byl 26,8 kg/m², tedy v pásmu nadváhy. Spíše jsme tehdy očekávali, že potvrdíme obecně uznávanou domněnku, že onkologický pacient je většinou hubený. Jen to utvrdilo naše přesvědčení, že nutriční skrínink je nezbytným diagnostickým nástro-

jem, protože malnutričního pacienta často nepoznáme „na první pohled“. Ve stejné době se začala objevovat řada zahraničních prací, zabývajících se vlivem zastoupení svalové a tukové hmoty na výsledky protinádorové léčby a především její toxicitu. Obzvláště ilustrativně působí kolorované CT snímky, znázorňující plochu svalové a tukové hmoty, která se liší i u osob se stejným BMI. Oproti tomu i nemocní v rozsahu BMI 16–40 kg/m² mohou mít svalové hmoty stejně (2, 3). Historicky jsou dávky většiny protinádorových léčiv kalkulovány dle tělesného povrchu, případně celkové hmotnosti, tedy bez respektování tělesného složení. Svalová hmota je však lékařem mnohdy nadhodnocována. V praxi se rovněž setkáme s pojmem sarkopenická obezita (4,

5, 6, 7). Ta je někdy maskována, neboť změna v tělesné kompozici (úbytek svalů, přírůstek viscerálního tuku) je často chybně považována za příznak zlepšování celkového stavu. Navíc se ukazuje, že při dávkování cytostatik by bylo žádoucí rozlišovat mezi obézními bez sarkopenie a těmi, u kterých je přítomna sarkopenická obezita. Z důvodu zvýšené toxicity chemoterapie je doporučeno u sarkopenicky obézních nekalkulovat s tělesným povrchem více jak na 2 m² (8). Prognóza pacientů s nízkou svalovou hmotou je obecně horší, např. u pacientů s metastatickým karcinomem žaludku byla v případě sarkopenie prokázána významně vyšší hematologická i slizniční toxicita při paliativní chemoterapii cisplatinou a fluoropyrimidin, navíc nebyl prokázán

žádný benefit z léčby ani prodloužení přežití (9). Vědět o snížení svalové hmoty dává lékaři výhodu předvídat, jednat včas a léčit pacienta komplexně (10).

Výskyt úbytku svalstva v onkologické populaci

Sarkopenie byla původně definována čistě pro geriatrii, a to jako pokles svalové hmoty pod 2 % standardu pro pohlaví a věk se snížením svalové síly (11). Nicméně existují významné rozdíly při měření sarkopenie v geriatrii a v onkologii, kdy je u seniorů kladen větší důraz na svalovou sílu a hypofunkci, v onkologii spíše na svalovou hmotu ve srovnání s populačním standardem, navíc s přihlédnutím ke specifickému vlivu nádorových mediátorů na svalový metabolismus. U nemocných s malignitou vede k úbytku svalové hmoty kromě sníženého přísunu stravy více faktorů – kachexie, anorexie, snížená fyzická aktivita, přímé působení chemoterapie a cílené terapie na svalový metabolismus, malabsorpce a další. Navíc je v populaci nejvyšší incidence zhoubných nemocí právě mezi seniory. Je vhodné uvědomovat si rozdíly mezi prostou geriatrickou sarkopenií a ztrátou svalové hmoty při rozvinutém nádorovém onemocnění. Nicméně velká část klinických studií používá pojem sarkopenie čistě pro sníženou hmotu svalu, a proto i v tomto textu z praktického hlediska nebudeme zabíhat do detailů. Ztráta svalové hmoty v onkologii se vyskytuje jak u paliativní, tak u kurativní terapie, nezřídka rovněž napříč všemi stadii nemoci. Častá je koexistence s obezitou, jen cca 10 % sarkopenických má podváhu. Rozvíjí se napříč různými typy malignit, a to i v případě, že pacient nehubne, anebo i přibírá na váze (na rozdíl od kachexie). Prevalence sarkopenie je ≥ 50 % u nově zjištěné malignity (ve srovnání s 15 % u zdravých jedinců průměrného věku 65 let) (12). Ve studii pacientek s časným karcinomem prsu byla prevalence sarkopenie 16 % (13), oproti tomu u nemocných s pokročilým plicním tumorem na paliativní chemoterapii byl její výskyt 71 % (14). 35 % onkologických pacientů má přísun bílkovin nižší jak 1 g/kg/den. Úbytek svalové hmoty se snížením svalové síly (sarkopenie) je často příčinou zhoršení výkonnostního stavu pacienta, vyššího rizika nežádoucích účinků protinádorové léčby a zvý-

šené morbidity (4, 15, 16). V recentní studii 167 pacientů s karcinomem kolon klinického stadia III a vysoce rizikových pacientů stadia II, podstupujících adjuvantní chemoterapii v režimu FOLFOX, byla statisticky signifikantně prokázána zvýšená mortalita v případě, že došlo k významné ztrátě viscerálního tuku a rozvoji myosteatózy v průběhu sledování po ukončení chemoterapie (17).

Úskalí léčby v běžné onkologické praxi

V onkologické praxi převládá skepse bojovat se sarkopenií. Jedním z vysvětlení by mohlo být, že studie se dosud zabývaly především nemocnými s rozvinutou kachexií (mnohdy refrakterní). Nicméně sarkopenie se rozvíjí nezávisle na váhovém úbytku. Kachexie se u některých typů malignit takřka nevyskytuje, oproti tomu ztráta svalové hmoty se objevuje častěji napříč různými druhy nádorů, dokonce i u nemocných, kteří na váze přibírají. Když pacient nehubne, lékař nemá pocit, že nastala klinická situace, kterou by bylo vhodné řešit. Může ještě přetrvávat mylný názor, že nutriční intervence podporuje růst nádoru (18, 19). Máme rovněž málo kvalitních studií (a když ano, tak jsou krátkodobé a mají malý počet pacientů). Jsme limitováni možnostmi diagnostiky nízké svalové hmoty, která se neobejde bez specifického měření s využitím bioimpedance (BIM), dvouenergetické rentgenové absorpciometrie (DEXA) nebo výpočetní tomografie (CT). Nevýhodou nutričních studií je to, že v krátké době nejsme schopni pozorovat anabolický efekt (12 měsíců cílené fyzické aktivity vedlo ke zvýšení svalové hmoty u pacientek po terapii ca prsu o necelý 1 kg) (20)! Neefektivnější jsou navíc multimodální přístupy, kombinující nutriční intervenci s anabolickými farmaky a fyzickou aktivitou. Adekvátní provádění v běžné klinické praxi je však nereálné. Nicméně s ohledem na dostupná data by mělo být jedním z cílů protinádorové strategie snížení ztráty svalové hmoty, jelikož představuje nezávislý prediktor špatného klinického stavu, kvality života, operačních komplikací, toxicity chemoterapie, nádorové progresy a zkráceného přežívání (12). Pacienti, kteří nejsou v refrakterní kachexii, mají stále potenciál k anabolismu svalové hmoty. Máme navíc kupříkladu jasná data,

že nutriční intervence vysokoproteinovým sippingem v perioperačním období může vést ke snížení postoperačních komplikací a k ekonomické efektivitě, a to dokonce nezávisle na iniciačním nutričním stavu (21).

Zajímavým tématem se rovněž zabývala italská studie, řešící hypotézu: „Je-li nutriční vskutku tak důležitá pro naše pacienty, proč tomuto tématu onkologové nevěnují pozornost?“ (22). Práce poukázala na realitu běžné onkologické praxe, kdy jen 5,7 % z 2375 oslovených italských onkologů odevzdalo dotazník, týkající se nutriční problematiky. Jen 14,1 % respondérů bylo z univerzitních nemocnic (školící mediky a mladé onkology v podpůrné péči včetně nutriční). Bylo potvrzeno, že vstupní nutriční skřínka je daleko vzdálen běžné rutinní praxi onkologa a nezřídka je využíváno strategie „jezte, co chcete“ ve snaze vyhnout se diskuzi. Výsledkem této studie je konstatování, že je výrazný prostor pro zlepšení v této oblasti. Onkolog by se měl přestat se tvářit, že existuje málo doporučení, neboť jsou obecně dostupná a jejich respektování je nepodkročitelné. Současně s protinádorovou strategií je doporučeno synchronně věnovat pozornost nutriční strategii (obdobně, jako se např. věnujeme analgetice), optimálně zlepšit své znalosti o nutričně-metabolické problematice a spolupracovat s nutričními specialisty (22).

Působení protinádorových léčiv na svalovou hmotu

V průběhu chemoterapie i cílené léčby působí více faktorů, které způsobují sarkopenii a myosteatózu. Je to snížený přísun stravy s deficitem proteinů, vitamínu D a Ω -3-mastných kyselin, snížená fyzická aktivita, malabsorpce z důvodu mukositivity nebo pankreatické insuficience, ale rovněž přímý efekt protinádorových léčiv na sval.

Vliv chemoterapie na svalový metabolismus

Podání některých cytostatik vede k aktivaci transkripčního faktoru NF kappa B s upregulací ubikvitin-proteazomového systému, zvýšení proteolýzy a proinflamatorních cytokinů (cisplatina, irinotekan, doxorubicin, etoposid). Cisplatina snižuje aktivitu AKT/mTOR kinázy se snížením myogeneze. Chemoterapie

zapřičiňuje oxidativní stres se zvýšeným zastoupením reaktivních forem kyslíku ve svalu. Kombinované cytostatické režimy způsobují mitochondriální poškození se snížením cytochromu C, nezbytného pro oxidativní fosforylaci. Antiangiogenním účinkem cytostatik dochází ke ztrátě svalové mikrovaskulatury. Na druhou stranu může chemoterapie působit na redukci úbytku svalové hmoty zmenšením nálože nádorové masy. Podání 5-fluorouracilu na myším modelu snížilo proteolýzu, byla zaznamenána vyšší svalová ribozomální aktivita a redukce svalové autofagie (23).

Souvislost cílené terapie se sarkopenií

Podávání určitých cílených léčiv je spojeno se sarkopenií a ta může ovlivňovat výsledný protinádorový efekt. Co se týká srovnání s podáváním chemoterapie, nebyla u cílené léčby zaznamenána tak velká ztráta svalové hmoty. Navíc při podávání cytostatik byla pozorována vyšší variabilita v intenzitě ztráty nebo přírůstku svalové hmoty.

U tří druhů cílených léčiv byl prokázán příznivý vliv na přírůstek kosterního svalstva – poly (adenosin difosfát ribóza) polymerázové inhibitory (PARP-inhibitory), mitogen aktiv. proteinový inhibitor (MEK-inhibitor) selumetinib a imatinib-mesylát (23). **PARP-inhibitory** redukuje svalový oxidativní stres a katabolismus, zlepšují funkci mitochondrií a genezi svalu. Selumetinib snižuje koncentraci E3-ligázy, důležité pro proteazomovou proteolýzu. Navíc aktivuje dráhu AKT/mTOR (24). **Selumetinib** vedl ke zvýšení svalové hmoty a hmotnosti u 80 % pacientů, léčených pro karcinom žlučových cest, přičemž anabolický efekt nebyl v příčinné souvislosti s protinádorovou aktivitou (25). **Imatinib mesylát** inhibuje signalizaci z tyrosinkinázových receptorů, včetně PDGFR alfa. Ten je exprimován rovněž na svalových mezenchymálních progenitorových buňkách, kde při stimulaci indukuje fibrózu (26). Ve studii pacientů s gastrointestinálními stromálními nádory vedlo podávání imatinibu k ústupu sarkopenie (27).

U jiných druhů cílených léčiv však bylo naopak popsáno prohloubení sarkopenie, anebo byla sarkopenie spojena s horším protinádorovým efektem. Máme data pro sorafenib, sunitinib a mTOR inhibitor everolimus.

Nejsilnější data jsou dostupná pro **sorafenib**, který je aktivátorem proteazomu a kalcium-dependentních proteolytických drah. U terapie sorafenibem byla prokázána progresivní ztráta kosterního svalstva, a to bez ohledu na průběh onemocnění u nemocných s pokročilým karcinomem ledviny (28). Již přítomná sarkopenie vede při terapii sorafenibem ke zvýšené toxicitě limitující dávku (DLT) a zkrácenému přežívání pacientů (29, 30, 31). Byla rovněž zaznamenána snížená terapeutická odpověď u nemocných se sarkopenickou obezitou a vyšším zastoupením viscerálního tuku. U sarkopenických pacientů je také vyšší DLT u léčby **sunitinibem**, a to až čtyřnásobně (32)! Byla zaznamenána až u poloviny pacientů do 6 měsíců od zahájení léčby. Poslední skupinou jsou mTOR inhibitory. Signifikantně snižují objem svalstva, a to bez ovlivnění celkové tělesné hmotnosti nebo adipózní tkáně (33). Svalová hmota představuje nezávislý prognostický faktor přežívání u pacientů s metastatickým renálním karcinomem léčených **everolimem** (rozdíl 21,9 vs. 10 měsíců mezi pacienty s nejvyšší a nejnižší plochou svalu dle CT v úrovni L3) (34).

Nutriční intervence k ovlivnění svalové hmoty

K dosažení adekvátního protinádorového efektu onkologické léčby je možno využít konkrétních doporučení pro nutriční intervenci s cílem udržení nebo zvýšení svalové hmoty u nemocných po její ztrátě.

Adekvátní dodávka **energie** je nezbytná k zabránění v dalším váhovému úbytku, ideálně s cílem stimulovat syntézu proteinů a zamezit katabolismu. Práce, zabývající se stanovováním energetické potřeby onkologicky nemocných, nejsou předmětem tohoto sdělení, a proto se omezíme na závěry současných ESPEN doporučení, vycházejících pouze z kalkulace na základě celkové hmotnosti – **25–30 kcal/kg/den** (19). Každopádně panuje shoda, že u pacientů se sarkopenickou obezitou je vhodná hypokalorická hyperproteinová dieta (12).

Výživa je potentní anabolický stimul a zvláště **dodávka proteinů** je stěžejní pro nárůst kosterního svalstva. Postprandiální zvýšení hladiny cirkulujících aminokyselin (AMK) stimuluje syntézu svalových bílkovin. Jakákoliv

jiná forma nutriční intervence bude selhávat v případě, že nezajistíme dostatečný přísun kvalitních bílkovin. Aktuální doporučení se pohybují v rozmezí **dodávky 1,0–1,5 g bílkovin/kg/den**. Jsou jisté indicie pro pozitivní efekt dávek 2,0 g/kg/den, nicméně je potřeba více validních dat. Co se týká rozložení příjmu bílkovin během dne, jako vhodná se jeví balancovaná proteinová distribuce během celých 24 hod (19). U **větvných AMK (leucin, isoleucin, valin)** byla prokázána stimulace proteosyntézy, nicméně bez evidentního potvrzení nárůstu svalové hmoty. Oproti tomu u beta-hydroxy-beta-methylbutyrátu (**HMB**), který je metabolitem leucinu a ve studii s pokročilou malignitou byl testován současně s argininem a glutaminem, byl zaznamenán signifikantní nárůst svalové hmoty (35). **Glutamin** jako neesenciální AMK hraje podstatnou roli v metabolismu enterocytů a je substrátem pro glukoneogenezi, u zhoubných onemocnění se může stát potenciálně esenciální AMK. Ačkoliv byl zaznamenán příznivý efekt na nárůst svalové hmoty u pacientů s nemetastatickým nádorem hlavy a krku, pro jeho povšechný prospěch v onkologii nejsou dostatečně silná data (36). Stejně nedostatečná evidence platí pro dipeptid **karnitin** a tripeptid **kreatin** (12).

Je k dispozici několik nerandomizovaných studií, které prokázaly příznivý **vliv rybího oleje a eikosapentaenové kyseliny (EPA)** na snížení systémového zánětu, zvýšení hmotnosti, zlepšení příjmu stravy a výkonnostního stavu (37). Myosteatóza a sarkopenie koreluje s nízkými plazmatickými hladinami omega-3-mastných kyselin (Ω-3-MK) a jejich suplementace měla naopak příznivý vliv na svalovou hmotu (38, 39). Výhodou jsou především velmi nízké případné žádoucí účinky, proto převládá názor, že podávání EPA může být prospěšné (12).

Nelze rovněž opomíjet případný deficit mikronutrientů. Ačkoliv není obecné doporučení pro suplementaci žádného konkrétního mikronutrientu, riziko vitaminového a minerálního deficitu reálně hrozí s ohledem na často snížený příjem stravy, zvracení a průjem a zvýšenou potřebu v průběhu protinádorové léčby. Máme data o deficitu vitaminu A, C, D, E, některých B vitaminů, selenu a zinku (40). Zvláště je diskutována role **vitaminu D** u nemocných s malignitou, protože byla prokázá-

na souvislost s nízkými hladinami vitamínu D a ztrátou svalové hmoty. Suplementace dávkou 600–800 IU v malnutrici může být výhodná k prevenci a léčbě ztráty svalové hmoty (41, 42).

Co se týká **příjmu tekutin**, vliv stavu hydratace na objem svalové hmoty nebyl zkoumán, teoreticky by však nízký příjem tekutin mohl exacerbovat ztrátu svalové hmoty snížením krevního průtoku ve svalu. Studie na mladých zdravých jedincích vskutku prokázaly, že dehydratace vede ke ztrátě intracelulární tekutiny, indukující denaturaci strukturálních, kontraktilních a enzymatických proteinů (43, 44). Ačkoliv je potřebný další průzkum, existují doporučení, že příjem tekutin v množství 3,7 litrů u mužů a 2,7 litrů u žen může napomoci zvýšit proteinový anabolismus při nádorovém onemocnění (45).

Multimodální přístupy významně zvyšují naději na úspěšnou redukci ztráty svalové hmoty. Jedná se o kombinaci dvou a více výše uvedených terapeutických modalit. Navíc v případě problematiky svalové hmoty je optimální zařazení cvičení, které v kombinaci s adekvátní nutriční intervencí přináší největší benefit. Bylo testováno podávání Ω -3-MK v dávce 2–4 g/den v kombinaci s rezistenčním cvičením s průkazem zlepšení svalové hmoty i síly (46, 47, 48). Kombinace vitamínu D a HMB vedla ke zlepšení svalové síly, nicméně efekt byl nejvíce patrný v případě nízké a střední úrovně sarkopenie, ne však ve fázi pokročilé. Nabízí se proto důvod pro preventivní způsob podávání. Další perspektivní práce se zabývaly nejčastěji kombinací podávání vitamínu D, bílkovin, HMB, často v kombinaci s cvičením (23). Komplexní přístup spočívá v diagnostice, edukaci, kalkulaci potřeby makro/mikronutrientů, rozvaze stran způsobu podání výživy a zajištění adekvátního enterálního nebo žilního vstupu, řešení komplikací protinádorové

terapie, dále však rovněž v psychologické podpoře atd. Lze si snadno představit, že na zvládnutí takto komplexní problematiky bylo třeba více specialistů z více zdravotnických profesí. A to je možná důvodem, proč v praxi tyto postupy organizačně selhávají.

Stav výživy a imunoterapie

S ohledem na rozmach imuno-onkologické léčby v posledních letech není možné vynechat ani tuto kapitolu ve vztahu k možnostem nutriční intervence, protože výsledky některých prací jsou přinejmenším překvapivé. Byla totiž zjištěna souvislost mezi nadváhou a účinností „immune checkpoint inhibitors“ – (ICIs). V multicentrické retrospektivní studii generalizovaných onkologických pacientů na terapii anti-PD-1/PD-L1 inhibitory (pembrolizumab, nivolumab nebo atezolizumab) byl zkoumán vliv nadváhy na výsledky protinádorové terapie. Z 976 zařazených pacientů se jednalo v 65,1 % o nemalobuněčný plicní karcinom, v 18,7 % o melanom a 13,8 % tvořili pacienti s renálním karcinomem (49). Skupina pacientů s nadváhou/obézních byla definována hodnotou BMI ≥ 25 . Nežádoucích účinků imunoterapie (irAEs) bylo 25,2 % ve skupině nemocných bez nadváhy a 55,6 % u pacientů s nadváhou. Nicméně lepší nádorová odpověď byla zaznamenána u pacientů s nadváhou nebo obezních. Tato studie vnáší novou perspektivu do léčby nádorových onemocnění. Získáváme informaci, že nežádoucí účinky jakéhokoli stupně jsou přímo úměrné protinádorovému efektu (analogie kožního exantemu při terapii EGFR-inhibitory). Z nutričního pohledu však nabývá jistého oživení „prostá hodnota BMI“, protože v případě efektu imuno-onkologické terapie nebylo studováno tělesné složení, nýbrž jediným nutričním parametrem byla právě hodnota BMI. První

podobná data byla získána u nemocných s melanomem, léčených ipilimumabem, kdy u pacientů s nadváhou byla zaznamenána lepší protinádorová odpověď a delší celkové přežití (50, 51, 52). Máme dokonce indicie, že obezní pacienti s BMI nad 30 mají v případě imunoterapie delší čas do progresu i delší celkové přežívání (53). Vysvětlením tohoto zdánlivého paradoxu může být pochopení role tukové tkáně v imunitních procesech. Tuková tkáň hraje důležitou roli v imunitní homeostáze, je zdrojem cytokinů a chemokinů (54). Tuková tkáň moduluje poměr Th1/Th2 lymfocytů, snižuje aktivaci regulačních T-lymfocytů (Treg) prostřednictvím adiponektinu, stimuluje proinflamační makrofágy a má celou řadu dalších funkcí v regulačních imunitních kaskádách (49). Hypoteticky je adipózní tkáň zásobárnou paměťových tkáňově specifických T-lymfocytů, což bylo prokázáno v případě mikrobiální infekce (55). Vystává otázka, zda by tyto specifické paměťové T-lymfocyty tukové tkáně mohly být schopny promptní reaktivity proti nádorově-specifickým antigenům stejně, jak je to v případě antigenů mikrobiálních? Pro vyřešení problematiky souvislosti mezi BMI a imunoterapií bude třeba prospektivních studií.

Máme dostatek dat, že špatný nutriční stav negativně ovlivňuje výsledný efekt protinádorové léčby. Nutriční intervence jako taková není podpora ve smyslu užívání vitamínových přípravků nebo podávání drahého jídla, nýbrž forma terapie, která zahrnuje systém komplexních nutričních opatření a postupů. V tomto ohledu jde s protinádorovou strategií ruku v ruce metabolicko-nutriční strategie, a to od diagnostiky až po ukončení léčby (56). Tělesná kompozice hraje důležitou roli v efektivitě protinádorové léčby i její toxicitě a je vhodné jí věnovat pozornost.

LITERATURA

1. Mošnová V, Šachlová M, Benešová V, Holečková P, Maňásek V, et al. Nutriaction – nutriční screening v onkologických ambulancích. XXXV. Brněnské onkologické dny. 2011; Poster. Číslo abstraktu: 212p.
2. 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: 997–1006.
3. Martin L, Birdsell L, Macdonald N, Reiman T, Clandinin MT, McCargar LJ, Murphy R, Ghosh S, Sawyer MB, Baracos VE. Cancer cachexia in the age of obesity: skeletal muscle de-

- pletion is a powerful prognostic factor, independent of body mass index. J Clin Oncol. 2013; 31(12): 1539–47. doi: 10.1200/JCO.2012.45.2722. Epub 2013 Mar 25. PMID: 23530101.
4. 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: 629–635.
5. Prado CMM, Antoun S, Sawyer MB, Baracos VE. Two faces of drug therapy in cancer: drug related lean tissue loss and its adverse consequences to survival and toxicity. Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care 2011, 14: 250–254.

6. Antoun S, Baracos VE, Birdsell L, et al. Low body mass index and sarcopenia associated with dose-limiting toxicity of sorafenib in patients with renal cell carcinoma. Ann Oncol 2010; 21: 1594–1598.
7. Prado CM, Baracos VE, McCargar LJ, et al. Body composition as an independent determinant of 5-fluorouracil-based chemotherapy toxicity. Clin. Cancer Res. 2007; 13: 3264–3268.
8. Baracos VE, Arribas L. Sarcopenic obesity: hidden muscle wasting and its impact for survival and complications of cancer therapy. Ann Oncol. 2018 Feb 1; 29(suppl_2): ii1–ii9. doi: 10.1093/annonc/mdx810. PMID: 29506228.

9. Lee JS, Kim YS, Kim EY, Jin W. Prognostic significance of CT – determined sarcopenia in patients with advanced gastric cancer. *PLoS One*. 2018; 13(8): e0202700. doi: 10.1371/journal.pone.0202700. PMID: 30125312; PMCID: PMC6101416.
10. Chindapasirt J. Sarcopenia in cancer patients. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16: 8075–8077.
11. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, Martin FC, Michel JP, Rolland Y, Schneider SM, Topinková E, Vandewoude M, Zamboni M. European Working Group on Sarcopenia in Older People. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 2010; 39(4): 412–423. doi: 10.1093/ageing/afq034. Epub 2010 Apr 13. PMID: 20392703; PMCID: PMC2886201.
12. Prado CM, Purcell SA, Laviano A. Nutrition interventions to treat low muscle mass in cancer. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2020; 11: 366–380.
13. Villaseñor A, Ballard-Barbash R, Baumgartner K, Baumgartner R, Bernstein L, McTiernan A, Neuhauser ML. Prevalence and prognostic effect of sarcopenia in breast cancer survivors: the HEAL Study. *J Cancer Surviv*. 2012; 6(4): 398–406. doi: 10.1007/s11764–012–0234-x. Epub 2012 Oct 4. PMID: 23054848; PMCID: PMC3747827.
14. Luciani A, Gilda A, Tagliabue L, Gilardi L, Oldani S, Codecà C, Caldiera S, Lucignani G, Foa P. The impact of chemotherapy on sarcopenia and fatigue in elderly cancer patients: a prospective pilot study. *Journal of Clinical Oncology* 2008; 26: 15_suppl, 9635–9635.
15. Barret M, Malka D, Aparicio T, Dalban C, Locher C, Sabate JM, Louafi S, Mansourbakht T, Bonnetain F, Attar A, Taieb J. Nutritional status affects treatment tolerability and survival in metastatic colorectal cancer patients: results of an AGEO prospective multicenter study. *Oncology* 2011; 81(5–6): 395–402. doi: 10.1159/000335478. Epub 2012 Jan 20. PMID: 22269999.
16. Lieffers, et al. Sarcopenia is associated with postoperative infection and delayed recovery from colorectal cancer resection surgery. *Br J Cancer*. 2012 Sep 4; 107(6): 931–6. doi: 10.1038/bjc.2012.350. Epub 2012 Aug 7.
17. Chung E, Lee HS, Cho ES, Park EJ, Baik SH, Lee KY, Kang J. Changes in Body Composition During Adjuvant FOLFOX Chemotherapy and Overall Survival in Non-Metastatic Colon Cancer. *Cancers (Basel)*. 2019; 12(1): 60. doi: 10.3390/cancers12010060. PMID: 31878325; PMCID: PMC7016804.
18. Bossola M, Pacelli F, Rosa F, Tortorelli A, Doglietto GB. Does nutrition support stimulate tumor growth in humans? *Nutrition in Clinical Practice: Official Publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition* 2011; 26(2): 174–180. doi: 10.1177/0884533611399771.
19. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, Fearon K, Hütterer E, Isenring E, Kaasa S, Krznaric Z, Laird B, Larsson M, Laviano A, Mühlebach S, Muscaritoli M, Oldervoll L, Ravasco P, Solheim T, Strasser F, de van der Schueren M, Preiser JC. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr*. 2017; 36(1): 11–48. doi: 10.1016/j.clnu.2016.07.015. Epub 2016 Aug 6. PMID: 27637832.
20. Schmitz KH, Ahmed RL, Hannan PJ, Yee D. Safety and efficacy of weight training in recent breast cancer survivors to alter body composition, insulin, and insulin-like growth factor axis proteins. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005; 14(7): 1672–80. doi: 10.1158/1055–9965.EPI-04–0736. PMID: 16030100.
21. Maňásek V, Bezděk K, Foltys A, Klos K, Smitka J, Smehlik D. The Impact of High Protein Nutritional Support on Clinical Outcomes and Treatment Costs of Patients with Colorectal Cancer. *Klin Onkol*. 2016; 29(5): 351–357. English PMID: 27739314.
22. Rauh S, Antonuzzo A, Bossi P, Eckert R, Fallon M, Fröbe A, Gonella S, Giusti R, Lakatos G, Santini D, Villarini A. Nutrition in patients with cancer: a new area for medical oncologists? A practising oncologist's interdisciplinary position paper. *ESMO Open*. 2018; 3(4): e000345. doi: 10.1136/esmoopen-2018–000345. PMID: 29765772; PMCID: PMC5950635.
23. Davis MP, Panikkar R. Sarcopenia associated with chemotherapy and targeted agents for cancer therapy. *Ann Palliat Med*. 2019; 8(1): 86–101. doi: 10.21037/apm.2018.08.02. Epub 2018 Sep 7. PMID: 30525762.
24. Quan-Jun Y, Yan H, Yong-Long H, Li-Li W, Jie L, Jin-Lu H, Jin L, Peng-Guo C, Run G, Cheng G. Selumetinib Attenuates Skeletal Muscle Wasting in Murine Cachexia Model through ERK Inhibition and AKT Activation. *Mol Cancer Ther*. 2017; 16(2): 334–343. doi: 10.1158/1535–7163.MCT-16–0324. Epub 2016 Sep 6. PMID: 27599525.
25. Prado CM, Bekaii-Saab T, Doyle LA, Shrestha S, Ghosh S, Baracos VE, Sawyer MB. Skeletal muscle anabolism is a side effect of therapy with the MEK inhibitor: selumetinib in patients with cholangiocarcinoma. *Br J Cancer*. 2012; 106(10): 1583–6. doi: 10.1038/bjc.2012.144. Epub 2012 Apr 17. PMID: 22510747; PMCID: PMC3349178.
26. Ito T, Ogawa R, Uezumi A, Ohtani T, Watanabe Y, Tsujikawa K, Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S, Yamamoto H, Fukada S. Imatinib attenuates severe mouse dystrophy and inhibits proliferation and fibrosis-marker expression in muscle mesenchymal progenitors. *Neuromuscul Disord*. 2013; 23(4): 349–56. doi: 10.1016/j.nmd.2012.10.025. Epub 2013 Jan 10. PMID: 23313020.
27. Moryoussef F, Dhooge M, Volet J, Barbe C, Brezault C, Hoeffel C, Coriat R, Bouché O. Reversible sarcopenia in patients with gastrointestinal stromal tumor treated with imatinib. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2015; 6(4): 343–50. doi: 10.1002/jcsm.12047. Epub 2015 Jun 4. PMID: 26673372; PMCID: PMC4670743.
28. Antoun S, Birdsell L, Sawyer MB, Venner P, Escudier B, Baracos VE. Association of skeletal muscle wasting with treatment with sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma: results from a placebo-controlled study. *J Clin Oncol*. 2010; 28(6): 1054–60. doi: 10.1200/JCO.2009.24.9730. Epub 2010 Jan 19. PMID: 20085939.
29. Nishikawa H, Nishijima N, Enomoto H, Sakamoto A, Nasu A, Komekado H, Nishimura T, Kita R, Kimura T, Iijima H, Nishiguchi S, Osaki Y. Prognostic significance of sarcopenia in patients with hepatocellular carcinoma undergoing sorafenib therapy. *Oncol Lett*. 2017; 14(2): 1637–1647. doi: 10.3892/ol.2017.6287. Epub 2017 May 31. PMID: 28789390; PMCID: PMC5529937.
30. Antoun S, Baracos VE, Birdsell L, Escudier B, Sawyer MB. Low body mass index and sarcopenia associated with dose-limiting toxicity of sorafenib in patients with renal cell carcinoma. *Ann Oncol*. 2010; 21(8): 1594–1598. doi: 10.1093/annonc/mdp605. Epub 2010 Jan 20. PMID: 20089558.
31. Antonelli G, Gigante E, Iavarone M, Begini P, Sangiovanni A, Iannicelli E, Biondetti P, Pellicelli AM, Miglioresi L, Marchetti P, Lampertico P, Marignani M. Sarcopenia is associated with reduced survival in patients with advanced hepatocellular carcinoma undergoing sorafenib treatment. *United European Gastroenterol J*. 2018; 6(7): 1039–1048. doi: 10.1177/2050640618781188. Epub 2018 May 31. PMID: 30228892; PMCID: PMC6137588.
32. Huillard O, Mir O, Peyroumaire M, Tlemsani C, Giroux J, Boudou-Rouquette P, Ropert S, Delongchamps NB, Zerbib M, Goldwasser F. Sarcopenia and body mass index predict sunitinib-induced early dose-limiting toxicities in renal cancer patients. *Br J Cancer* 2013; 108(5): 1034–41. doi: 10.1038/bjc.2013.58. Epub 2013 Mar 5. PMID: 23462722; PMCID: PMC3619075.
33. Gyawali B, Shimokata T, Honda K, Kondoh C, Hayashi N, Yoshino Y, Sassa N, Nakano Y, Gotoh M, Ando Y. Muscle wasting associated with the long-term use of mTOR inhibitors. *Mol Clin Oncol*. 2016; 5(5): 641–646. doi: 10.3892/mco.2016.1015. Epub 2016 Sep 13. PMID: 27900103; PMCID: PMC5103886.
34. Auclin E, Bourillon C, De Maio E, By MA, Seddik S, Fournier L, Auvray M, Dautruche A, Vano YA, Thibault C, Joly F, Brunereau L, Gomez-Roca C, Chevreau C, Elaidi R, Oudard S. Prediction of Everolimus Toxicity and Prognostic Value of Skeletal Muscle Index in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Clin Genitourin Cancer* 2017; 15(3): 350–355. doi: 10.1016/j.clgc.2017.01.022. Epub 2017 Feb 1. PMID: 28216276.
35. May PE, Barber A, D'Olimpio JT, Hourihane A, Abumrad NN. Reversal of cancer-related wasting using oral supplementation with a combination of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate, arginine, and glutamine. *Am J Surg*. 2002; 183(4): 471–9. doi: 10.1016/s0002–9610(02)00823–1. PMID: 11975938.
36. Azman M, et al. Enteral glutamine supplementation in surgical patients with head and neck malignancy: A randomized controlled trial. *Head Neck*. 2015 Dec; 37(12): 1799–1807. doi: 10.1002/hed.23839. Epub 2015 Jun 20. PMID: 24992652.
37. Pappalardo G, Almeida A, Ravasco P. Eicosapentaenoic acid in cancer improves body composition and modulates metabolism. *Nutrition*. 2015; 31(4): 549–55. doi: 10.1016/j.nut.2014.12.002. Epub 2014 Dec 12. PMID: 25770317.
38. Ewaschuk JB, Almasud A, Mazurak VC. Role of n-3 fatty acids in muscle loss and myosteatosis. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2014; 39(6): 654–62. doi: 10.1139/apnm-2013–0423. Epub 2014 Jan 24. PMID: 24869970.
39. Murphy RA, Mourtzakis M, Chu QS, Baracos VE, Reiman T, Mazurak VC. Supplementation with fish oil increases first-line chemotherapy efficacy in patients with advanced nonsmall cell lung cancer. *Cancer* 2011; 117(16): 3774–80. doi: 10.1002/cncr.25933. Epub 2011 Feb 15. PMID: 21328326.
40. Mochamat, Cuhls H, Marinova M, Kaasa S, Stieber C, Conrad R, Radbruch L, Mücke M. A systematic review on the role of vitamins, minerals, proteins, and other supplements for the treatment of cachexia in cancer: a European Palliative Care Research Centre cachexia project. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2017; 8(1): 25–39. doi: 10.1002/jcsm.12127. Epub 2016 Jul 20. PMID: 27897391; PMCID: PMC5326814.
41. Visser M, Deeg DJ, Lips P; Longitudinal Aging Study Amsterdam. Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia): the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88(12): 5766–72. doi: 10.1210/jc.2003–030604. PMID: 14671166.
42. Fuller JC Jr, Baier S, Flakoll P, Nissen SL, Abumrad NN, Rathmacher JA. Vitamin D status affects strength gains in older adults supplemented with a combination of β -hydroxy- β -methylbutyrate, arginine, and lysine: a cohort study. *JPN J Parenter Enteral Nutr*. 2011; 35(6): 757–62. doi: 10.1177/0148607111413903. Epub 2011 Aug 1. PMID: 21807930.
43. Sawka MN. Physiological consequences of hypohydration: exercise performance and thermoregulation. *Med Sci Sports Exerc*. 1992; 24(6): 657–70. PMID: 1602938.
44. Hargreaves M, Febbraio M. Limits to exercise performance in the heat. *Int J Sports Med*. 1998; 19 Suppl 2: S115–6. doi: 10.1055/s-2007–971973. PMID: 9694414.
45. Volpe SL. Serving on the Institute of Medicine's Dietary Reference Intake Panel for Electrolytes and Water. *J Am Diet Assoc*. 2004; 104(12): 1885–7. doi: 10.1016/j.jada.2004.10.013. PMID: 15565086.
46. De Spiegeleer A, Petrovic M, Boeckxstaens P, Van Den Noortgate N. Treating sarcopenia in clinical practice: where are we now? *Acta Clin Belg*. 2016; 71(4): 197–205. doi: 10.1080/17843286.2016.1168064. Epub 2016 Apr 26. PMID: 27112427.
47. Phillips SM. Nutritional supplements in support of resistance exercise to counter age-related sarcopenia. *Adv Nutr*. 2015; 6(4): 452–60. doi: 10.3945/an.115.008367. PMID: 26178029; PMCID: PMC4496741.
48. Rodacki CL, Rodacki AL, Pereira G, Naliwaiko K, Coelho I, Pequeto D, Fernandes LC. Fish-oil supplementation enhances the effects of strength training in elderly women. *Am J Clin Nutr*. 2012; 95(2): 428–36. doi: 10.3945/ajcn.111.021915. Epub 2012 Jan 4. PMID: 22218156.
49. Cortellini A, Bersanelli M, Buti S, et al. A multicenter study of body mass index in cancer patients treated with anti-PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitors: when overweight becomes favorable. *J Immunother Cancer* 2019; 7(1): 57. doi: 10.1186/s40425–019–0527-y. PMID: 30813970; PMCID: PMC6391761.
50. McQuade JL, Daniel CR, Hess KR, et al. Association of body-mass index and outcomes in patients with metastatic mela-

noma treated with targeted therapy, immunotherapy, or chemotherapy: a retrospective, multicohort analysis. *Lancet Oncol.* 2018; 19(3): 310–322. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30078-0. Epub 2018 Feb 12. PMID: 29449192; PMCID: PMC5840029.

51. Heidelberger V, Goldwasser F, Kramkimel N, et al. Sarcopenic overweight is associated with early acute limiting toxicity of anti-PD1 checkpoint inhibitors in melanoma patients. *Invest New Drugs.* 2017; 35(4): 436–441. doi: 10.1007/s10637-017-0464-x. Epub 2017 Apr 10. Erratum in: *Invest New Drugs.* 2017 Jun 9; PMID: 28396974.

52. Richtig G, Hoeller C, Wolf M, et al. Body mass index may

predict the response to ipilimumab in metastatic melanoma: an observational multi-centre study. *PLoS One.* 2018; 13(10): e0204729. doi: 10.1371/journal.pone.0204729. PMID: 30273398; PMCID: PMC6166940.

53. Wang Z, Aguilar EG, Luna JI, et al. Paradoxical effects of obesity on T cell function during tumor progression and PD-1 checkpoint blockade. *Nat Med.* 2019; 25(1): 141–151. doi: 10.1038/s41591-018-0221-5. Epub 2018 Nov 12. PMID: 30420753; PMCID: PMC6324991.

54. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol.* 2011;

11(2): 85–97. doi: 10.1038/nri2921. Epub 2011 Jan 21. PMID: 21252989; PMCID: PMC3518031.

55. Han SJ, Glatman Zaretsky A, Andrade-Oliveira V, et al. White Adipose Tissue Is a Reservoir for Memory T Cells and Promotes Protective Memory Responses to Infection. *Immunity* 2017; 47(6): 1154–1168.e6. doi: 10.1016/j.immuni.2017.11.009. Epub 2017 Dec 5. PMID: 29221731; PMCID: PMC5773068.

56. Muscaritoli M, Molfino A, Gioia G, Laviano A, Rossi Fanelli F. The "parallel pathway": a novel nutritional and metabolic approach to cancer patients. *Intern Emerg Med.* 2011; 6(2): 105–12. doi: 10.1007/s11739-010-0426