

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Matea Vukić**

**Potporna terapija u liječenju onkoloških bolesnika**

**Diplomski rad**



Zagreb, 2023.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za onkologiju i nuklearnu medicinu Kliničkog bolničkog centra "Sestre milosrdnice" pod vodstvom doc. dr. sc. Jasmine Marić Brozić dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

## KRATICE

IrAE – imunološki vezani štetni događaji, prema eng. *immune-related adverse effects*

MASCC – Međunarodno udruženje za potpomognutu skrb za rak, prema eng. *Multinational Association for Supportive Care in Cancer*

ECPC – Europska koalicija pacijenata oboljelih od raka, prema eng. *The European Cancer Patient Coalition*

MNA-SF – mini ljestvica za procjenu uhranjenosti – kratki obrazac, prema eng. *Mini Nutritional Assessment Scale-Short Form*

MUST – univerzalni alat za rano otkrivanje neuhranjenosti, prema eng. *The Malnutrition Universal Screening Tool*

SNAQ – pojednostavljeni upitnik prehrambenog apetita, prema eng. *Simplified Nutritional Appetite Questionnaire*

NRS 2002 – procjena nutritivnog rizika 2002, prema eng. *Nutritional Risk Screening 2002*

MST – alat za rano otkrivanje uhranjenosti, prema eng. *Malnutrition Screening Tool*

NUTRIC Score – rizik neuhranjenosti kod kritično bolesnih, prema eng. *Nutrition Risk in the Critically Ill*

APACHE – sustav za procjenu težine bolesnika u kritičnom stanju, prema eng. *acute physiology and chronic health evaluation*

ITM – indeks tjelesne mase

DEXA – dvoenergetska rendgenska apsorpciometrija, prema eng. *dual-energy x-ray absorptiometry*

CT – kompjutrizirana tomografija

ALM – apendikularna nemasna masa

NFPE – fizikalni pregled usmjeren na prehranu, prema eng. *nutrition-focused physical examination*

ECOG – Istočna kooperativna onkološka skupina, prema eng. *Eastern Cooperative Oncology Group*

SARC-F – alat za prepoznavanje rizika od sarkopenije prema eng. *Strength, Assistance in walking, Rise from a chair, Climbing stairs, and Falls*

HMB – hidroksi- $\beta$ -metilbutirat

PEG – perkutana endoskopska gastrostoma

RNA – ribonukleinska kiselina, prema eng. *ribonucleic acid*

ESPEN – Europsko društvo za kliničku prehranu i metabolizam, prema eng. *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*

# SADRŽAJ

## SAŽETAK

## SUMMARY

1	UVOD .....	1
2	NUTRITIVNO LIJEČENJE .....	3
3	PROBIR ZA EVIDENCIJU NUTRITIVNOG RIZIKA .....	4
	3.1 Važnost probira .....	4
	3.2 Karakteristike probira.....	4
	3.3 NRS 2002.....	4
4	DIJAGNOSTIČKA PROCJENA.....	6
	4.1 Anoreksija.....	6
	4.2 Indeks tjelesne mase (ITM).....	6
	4.3 Procjena sastava tijela.....	6
	4.3.1 Antropometrija.....	7
	4.3.2 Dvoenergetska rendgenska apsorpciometrija.....	7
	4.3.3 Analiza presječnih slika CT snimki .....	7
	4.3.4 Bioimpedancija.....	7
	4.4 Glasgowski prognostički bodovni sustav (GPS).....	8
	4.5 Fizikalni pregled usmjeren na prehranu .....	8
	4.6 Funkcionalni status.....	8
5	SAVJETOVANJE O PREHRANI .....	11
	5.1 Važnost savjetovanja.....	11
	5.2 Aktivno sudjelovanje pacijenata.....	11
6	ORALNO LIJEČENJE .....	12
	6.1 Oralna prehrana .....	12

6.2 Oralni dodaci prehrani .....	12
7 ALTERNATIVNI NAČINI PREHRANE.....	13
7.1 Enteralna i parenteralna prehrana .....	13
8 FIZIČKA AKTIVNOST .....	14
9 FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE .....	15
10 MULTIMODALNO LIJEČENJE.....	16
11 ZAKLJUČAK .....	17
12 LITERATURA.....	18
13 ZAHVALE.....	22
14 ŽIVOTOPIS .....	23

## **Sažetak**

Potporna terapija u liječenju onkoloških bolesnika

Matea Vukić

Rak kao kronična bolest narušava kvalitetu života stoga u liječenju bolesnika treba primijeniti potporna liječenje. Ono omogućava kontrolu simptoma nastalih zbog karcinoma i suzbijanje nuspojava različitih protutumorskih terapija. Nutritivno liječenje jedan je od oblika potpornog liječenja kojem je cilj sprječavanje razvoja i smanjenje progresije kaheksije koja smanjuje funkcionalnost i kvalitetu života pacijenata. Kako bi se omogućila što bolja skrb, svi onkološki pacijenti prolaze probir za evidenciju nutritivnog rizika, a u slučaju da je rizik značajan, provodi se procjena nutritivnog statusa pacijenta. U procjenu ulaze razni čimbenici : unos prehrambenih tvari, indeks tjelesne mase, procjena sastava tijela različitim specifičnim mjerenjima, laboratorijski nalazi CRP-a i albumina, fizikalni pregled usmjeren na prehranu i funkcionalni status pacijenta. Samo liječenje počinje sa savjetovanjem o prehrani i poticanjem pacijenta da se aktivno uključi u izradu nutritivnog plana. Oralna prehrana prvi je izbor dok god je to moguće, a oralni dodaci prehrani i alternativni načini prehrane primjenjuju se u slučajevima kad prehrambeni status nije primjeren. Osim prehrane, liječenje kaheksije uključuje vježbe snage, ravnoteže i izdržljivosti koje doprinose povećanju mišićne mase te lijekove koji povećavaju apetit i tjelesnu težinu te smanjuju upalu.

**Ključne riječi:** kaheksija, nutritivni status, nutritivno liječenje

## Summary

Support therapy in oncologic patients

Matea Vukić

Cancer is a chronic disease that impairs the quality of life. Therefore, in addition to cancer treatment, supportive treatment should be applied. It enables the control over the symptoms caused by cancer and suppression of the side effects of various antitumor therapies. Cachexia reduces the functionality and quality of life of patients. Nutritional treatment is one form of supportive treatment aimed at preventing the development and reducing the progression of cachexia. In order to provide the best possible care, all oncology patients are screened for nutritional risk records and if the risk is significant an assessment of the patient's nutritional status is carried out. Various factors are included in the assessment: food intake, body mass index, assessment of body composition with various specific measurements, laboratory findings of CRP and albumin, physical examination focused on nutrition and functional status of the patient. The treatment itself begins with nutrition counseling and encouraging the patient to actively participate in the creation of a nutritional plan. Oral nutrition is the first choice and should be carried out as long as possible. If the nutritional status is still inadequate, oral nutritional supplements and artificial nutrition should be used. In addition to diet, treatment for cachexia includes strength, balance and endurance exercises that increase muscle mass, as well as medications that increase appetite and body weight and reduce inflammation.

Key words: Cachexia, Nutritional Status, Nutrition Therapy





# 1 UVOD

Svake godine milijunima ljudi diljem svijeta dijagnosticira se rak. Prema statistici GLOBOCANA procjenjuje se da je u 2020. godini incidencija raka bila 19,3 milijuna (1). Zahvaljujući boljem razumijevanju pokretača zloćudnosti i razvoju farmakoterapije, a ponajviše razvoju ciljane terapije, danas se rak smatra kroničnom bolešću (2,3). Ta činjenica ne umanjuje težinu, ozbiljnost i akutnost komplikacija koje bolesnici proživljavaju kao posljedicu same bolesti ili liječenja (3). Osim toga, kao i ostale kronične bolesti, rak negativno utječe na pojedinca i njegovu obitelj uzrokujući psihosocijalni stres i umanjujući kvalitetu života (4). Nije rijetko da se već prilikom postavljanja dijagnoze pacijenti žale na bol, umor, gubitak teka, anksioznost i lošije raspoloženje (5). Tijekom liječenja moguća je pojava brojnih ozbiljnih nuspojava koje zahtijevaju liječenje. Nuspojave mogu biti hematološke, a inducirane su visokim dozama kemoterapeutika koji suprimiraju koštanu srž (6). Zbog visokog emetogenog potencijala neki kemoterapeutici uzrokuju mučninu i povraćanje, a među čestim nuspojavama probavnog sustava je i proljev uzrokovan primjenom nekih citostatika npr. 5-fluorouracila (6,7). Među nuspojavama uzrokovanih zračenjem tj. radioterapijom najčešće se pojavljuju kožne reakcije – eritem kože, suha i vlažna deskvamacija, pigmentacija kože, epilacija. Ovisno o dijelu tijela gdje se provodi radioterapija moguće nuspojave su i moždani edem, mukozitis, kserostomija, osteoradionekroza, pneumonitis, plućna fibroza, ezofagitis, enteritis, strikture, adhezije i fistule crijeva (6–8). Imunoterapija blokira ključne faze imunološke reakcije zbog čega izaziva imunološki vezane štetne događaje (prema eng. *immune-related adverse effects* tj. IrAE), toksičnosti slične autoimunima koje mogu zahvatiti svaki organ (9). Najvažnije nuspojave hormonske terapije su napadaji vrućice, glavobolja, smanjenje libida, malaksalost, periferni edemi, bolovi u kostima i mišićima, osteoporoza (6). Inhibitori kinaza tirozina, tzv. ciljane terapija, ovisno o klasi mogu uzrokovati razne nuspojave od kojih su neke povišena temperatura, kardiomiopatija, hipertenzija, citopenije (9).

Svi navedeni problemi koji se mogu javiti od dijagnoze preko liječenja do skrbi nakon liječenja pripadaju potpornoj skrbi. MASCC (Međunarodno udruženje za potpomognutu skrb za rak, prema eng. *Multinational Association for Supportive Care in Cancer*) potpurnu skrb kod raka definira kao prevenciju i upravljanje štetnim učincima raka i njegovog liječenja. Osim fizičkih simptoma i nuspojava, ona obuhvaća i rješavanje psiholoških simptoma. Cilj potporne skrbi je

poboljšati ishode rehabilitacije, prevenciju sekundarnih karcinoma, preživljenje i skrb u terminalnoj fazi maligne bolesti (10).

Ovaj rad obuhvaća nutritivno liječenje kao dio potporne terapije u liječenju onkoloških bolesnika. U sistemskom pregledu literature Crowley i suradnici analizirali su 66 studija i zaključili da se studente medicine nedovoljno educira o prehrani te im posljedično manjka znanja i samopouzdanja za implementaciju nutritivnog liječenja u skrb o pacijentu (11).

## 2 NUTRITIVNO LIJEČENJE

Etiologija pothranjenosti uzrokovane karcinomom je multifaktorijalna i kompleksna (12). Promjene u nutritivnom statusu pojedinca potaknute su neadekvatnim unosom hrane, smanjenom fizičkom aktivnošću, metaboličkim promjenama i poremećajima mehanizama, nuspojavama terapije i psihosocijalnim pitanjima (12,13). Razni čimbenici koji pokreću pothranjenost objašnjavaju korištenje različitih terapijskih strategija za prevenciju, odgodu ili liječenje pothranjenosti kod onkoloških bolesnika (14).

Kaheksija kao podvrsta pothranjenosti uzrokovane bolešću definirana je kontinuiranim gubitkom skeletne mišićne mase (sarkopenija) s ili bez gubitka masnog tkiva zbog negativne ravnoteže proteina i energije, a vodi do progresivnog funkcionalnog oštećenja i ne može se u potpunosti poništiti konvencionalnom prehranbenom potporom (15,16). Kaheksija se danas shvaća kao kontinuum više stadija – prekaheksije, kaheksije i refraktorne kaheksije. Svaki pacijent ne mora proći sve stadije, ali rizik progresije stanja ovisi o tipu i stadiju karcinoma, prisutnosti sistemske upale, količini unesene hrane i odgovoru na protutumorsku terapiju (16). Osim što negativno utječe na kvalitetu života, kaheksija često ometa ili onemogućava cikluse kemoterapije i radioterapije što umanjuje kliničke ishode liječenja (13). Kaheksija pogađa 50 do 80% pacijenata s uznapredovalim rakom i procjenjuje se da uzrokuje 10 do 20% smrti onkoloških pacijenata (12,17).

Upravo radi toga, u potpurnu skrb o svakom onkološkom pacijentu, osim specijalista onkologije i radioterapije, obiteljskog liječnika i medicinske sestre trebaju biti uključeni nutricionist i dijetetičar (13). Osim toga, svaka ustanova uključena u liječenje onkoloških pacijenata treba organizirati standardne postupke za probir, prevenciju, detaljnu procjenu, praćenje i liječenje pothranjenosti tj. kaheksije (13).

## **3      PROBIR ZA EVIDENCIJU NUTRITIVNOG RIZIKA**

### **3.1 Važnost probira**

Svi onkološki pacijenti trebali bi proći probir za evidenciju nutritivnog rizika jer on omogućuje rano prepoznavanje i liječenje pothranjenosti (13). Istraživanje koje je provela Europska koalicija pacijenata oboljelih od raka (prema eng. *The European Cancer Patient Coalition* tj. ECPC) na 907 ispitanika pokazalo je da je 73% ispitanika imalo problema s hranjenjem, a 70% ih je izgubilo na težini tijekom liječenja. Međutim, samo je 35% ispitanika izjavilo da im je tijekom liječenja redovno mjerena tjelesna težina, a 46% ispitanika vjerovalo je da njihov liječnik smatra njihov gubitak na težini nevažnim (18). Kako bi se takva iskustva smanjila na minimum, a i zbog toga što u prekaheksiji gubitku težine prethode tek rani klinički znakovi poput gubitka apetita, vrlo je bitno provoditi probir za evidenciju nutritivnog rizika (19).

### **3.2 Karakteristike probira**

Da bi bio učinkovit, probir treba biti kratak, jeftin i imati dobru osjetljivost i specifičnost (13). U kliničkoj praksi se često koriste upitnici poput MNA-SF, MUST, SNAQ, NRS 2002, MST i NUTRIC Score (20). Oni uzimaju u obzir smanjen unos hrane, težinu bolesti, smanjen apetit, slabost, gubitak na težini, indeks tjelesne mase i količinu mišićne mase (15).

### **3.3 NRS 2002**

Jedan od najčešće korištenih upitnika za procjenu nutritivnog statusa je NRS 2002 (21). On se sastoji od inicijalnog i finalnog probira. Inicijalni probir čine četiri pitanja po fenotipskom kriteriju (15) :

Je li ITM manji od 20,5?

Je li bolesnik u posljednja tri mjeseca izgubio na tjelesnoj težini?

Primjećuje li bolesnik smanjen unos hrane u posljednjem tjednu?

Je li bolesnik teško bolestan (npr. intenzivna njega)?

Ako je odgovor na barem jedno pitanje u inicijalnom probiru „DA“, potrebno je provesti finalni probir. U finalnom probiru boduju se etiološki kriteriji (15) - otklon u nutritivnom statusu i težina bolesti.

Što se tiče otklona u nutritivnom statusu 0 bodova nosi normalan nutritivni status.

1 bod nosi gubitak težine >5% u 3 mjeseca ili je bolesnik unio 50-75% normalnih dnevnih potreba za hranom u posljednjem tjednu.

2 boda nosi gubitak težine >5% u 2 mjeseca ili ITM 18,5-20,5 + loše opće stanje ili je bolesnik unio 25-60% normalnih dnevnih potreba za hranom u posljednjem tjednu.

3 boda nosi gubitak težine >5% u 1 mjesecu ili ITM <18,5 + loše opće stanje ili je bolesnik unio 0-25% normalnih dnevnih potreba za hranom u posljednjem tjednu.

Što se tiče težine bolesti 0 bodova nose normalne nutritivne potrebe.

1 bod nose fraktura kuka, kronični bolesnici s akutnim komplikacijama (npr. ciroza jetre, KOPB), hemodijaliza, dijabetes, onkološki bolesnici.

2 boda nosi velika abdominalna operacija, moždani udar, teška pneumonija, hematološka onkološka bolest.

3 boda nosi ozljeda glave, transplantacija koštane srži, bolesnik na jedinici intenzivnog liječenja (APACHE>10).

Također, ako pacijent ima više od 70 godina dodaje se 1 bod.

Ako je ukupni zbroj bodova  $\geq 3$  bolesnik je u nutritivnom riziku i potrebno je započeti s nutritivnom podrškom (20).

## 4 DIJAGNOSTIČKA PROCJENA

### 4.1 Anoreksija

Ključni faktori koji utječu na tjelesne resurse i funkciju pacijenata oboljelih od raka su unos prehrambenih tvari, sastav tijela i tjelesna aktivnost (16).

Anoreksija je prepoznata kao rani pokazatelj rizika od pothranjenosti, a do promjene apetita može doći bez obzira na početnu težinu pacijenta (22). Neadekvatan nutritivni unos je potvrđen ako pacijenti ne mogu jesti tjedan dana ili ako je njihov energetska unos manji od 60% procijenjenih potreba za 1-2 tjedna (13). Također, povijest hranjenja i prehrambene navike pacijenta mogu ukazati na nedostatak makronutrijenata (ugljikohidrati, masti, bjelančevine) i mikronutrijenata (vitamini, elementi u tragovima). Konvencionalne metode praćenja povijesti hranjenja uključuju prospektivnu evidenciju hrane i retrospektivne upitnike o učestalosti hranjenja te 24-satno prisjećanje (20).

### 4.2 Indeks tjelesne mase (ITM)

Internacionalno priznat i lagan za računanje, ITM (indeks tjelesne mase) je često korišten za procjenu uhranjenosti. Njega čini omjer mase i kvadrata visine pojedinca. ( $ITM = \frac{\text{masa(kg)}}{\text{visina}^2 \text{ (m}^2\text{)}}$ ). Vrijednosti ITM između 18,5 i 20 označavaju rizik od pothranjenosti, a vrijednosti ispod 18,5 pothranjenost (20). ITM dobro kolerira sa smrtnošću međutim nije dobar rani pokazatelj loše uhranjenosti i ne pokazuje sliku sastava tijela što je vrlo bitno jer je danas 40 do 60% onkoloških pacijenata pretilo u trenutku kad im se dijagnosticira rak (20,23). Stoga je danas pristup koji se temelji samo na tjelesnoj težini zbog globalne epidemije pretilosti postao sve neučinkovitiji (22). Osim toga, prilikom računanja indeksa tjelesne mase, tjelesnu težinu treba korigirati za prekomjerno opterećenje tekućinom (pleuralni izljev, ascites i/ili edem) (16).

### 4.3 Procjena sastava tijela

Radi prethodno navedenog, procjena sastava tijela tj. rezervi mišića i masti puno je učinkovitija metoda utvrđivanja nutritivnog statusa bolesnika. Temelji se na različitim specifičnim mjerenjima

među koja spadaju antropometrija, DEXA (dvoenergetska rendgenska apsorpciometrija, prema eng. *dual-energy x-ray absorptiometry*), skeniranje kompjutoriziranom tomografijom (CT) i analiza bioimpedancije (16,20).

#### 4.3.1 Antropometrija

Antropometrija je neinvazivna, jeftina metoda za procjenu veličine i sastava ljudskog tijela (20). Mjeri se najčešće debljina kožnog nabora tricepsa i opseg srednjeg dijela nadlaktice, na sredini između olekranona i akromiona (13,20).

#### 4.3.2 Dvoenergetska rendgenska apsorpciometrija

DEXA (dvoenergetska rendgenska apsorpciometrija, prema eng. *dual-energy x-ray absorptiometry*) je metoda kojom se procjenjuje ukupna količina nemasnog tkiva, ali ne mjeri se izravno mišićna masa. Apendikularna nemasna masa (ALM) sama ili skalirana na ITM kao apendikularni nemasni (mišićni) indeks, izvedena iz DEXA skeniranja, koristi se kao aproksimacija mišićne mase u istraživanju sarkopenije (24). Osim izloženosti nepotrebnom zračenju, upravo zbog skupoće i nedostupnosti koristi se uglavnom u istraživanjima (20).

#### 4.3.3 Analiza presječnih slika CT snimki

Analiza presječnih slika CT snimki na razini trećeg lumbalnog kralješka pruža točne i pouzdane informacije o količini masnog i nemasnog tkiva u tijelu (25). Problem ove metode jest ionizacijsko zračenje (20) međutim CT snimke pacijenata su već dostupne jer se koriste u svrhu dijagnosticiranja bolesti i praćenja prognoze bolesti, a mogu se reproducirati i analizirati u raznim softverima pri malom dodatnom trošku (22).

#### 4.3.4 Bioimpedancija

Bioimpedancija je jednostavna, jeftina i neinvazivna metoda temeljena na provođenju izmjenične električne struje kroz ljudsko tijelo. Analizom bioimpedancije dolazi se do vrijednih informacija o ukupnoj tjelesnoj vodi, količini nemasne (mišićne) i masne mase (20).

Obzirom da su neke od navedenih metoda procjene sastava tijela u kliničkim uvjetima često nedostupne, skupe ili organizacijski teško izvedive, potrebno se tijekom fizikalnog pregleda pacijenta fokusirati na nutritivni status (26).



#### 4.4 Glasgowski prognostički bodovni sustav (GPS)

Jedan od uzroka tumorske kaheksije je sistemska upala, a laboratorijski pokazatelji upale su serumski C-reaktivni protein (CRP) i albumin. (15,16) Glasgowski prognostički bodovni sustav (prema eng. *Glasgow Prognostic Score* tj. GPS) osim što je lako dostupan za izvođenje, vrlo je jednostavan i prihvaćen diljem svijeta. Njime se predviđa preživljenje pacijenata i odgovor na liječenje radioterapijom i kemoterapijom. Nadalje, dokazano je da je GPS pouzdan za procjenu gubitka tjelesne i mišićne mase i funkcionalnog statusa pacijenata sa gastrointestinalnim i plućnim karcinomima. (28) Princip bodovanja je takav da veći broj bodova označuje lošiju prognozu (28):

CRP  $\leq$ 10 mg/l i albumin  $\geq$ 35g/l 0 bodova

CRP >10 mg/l 1 bod

Albumin <35g/l 1 bod

CRP >10mg/L i albumin <35 g/l 2 boda

#### 4.5 Fizikalni pregled usmjeren na prehranu

NFPE (fizikalni pregled usmjeren na prehranu, prema eng. *nutrition-focused physical examination*) koristi pristup od glave do pete za procjenu mišićne mase, zaliha subkutanog masnog tkiva, postojanja edema ili ascitesa, nedostatka mikronutrijenata (izgled kose, kože, očiju, oralne šupljine, noktiju) i funkcionalnog kapaciteta (snaga stiska ruke, opći dojam pacijenta). Takvim pristupom omogućuje se bolja procjena uhranjenosti, a pacijenti i njihove obitelji su zadovoljni (27).

#### 4.6 Funkcionalni status

Osim mjerenja unosa prehrambenih tvari i sastava tijela, za procjenu uhranjenosti i sarkopenije potrebno je utvrditi razinu tjelesne funkcionalnosti pacijenta. Prva funkcionalna ljestvica za mjerenje kakvoće života, *Karnofsky Performance Status Scale*, objavljena je 1949.godine, a i danas je najčešće korištena (3). To je jednostavna i brza metoda kojom liječnik procjenjuje fizičko stanje pacijenta. Boduje se po sljedećem principu (29) :

100 = nema znakova bolesti

90 = može obavljati svakodnevne aktivnosti, no prisutni su znakovi i simptomi bolesti

80 = može obavljati svakodnevne aktivnosti, no javlja se umor, prisutni su simptomi i znakovi bolesti

70 = brine sam za sebe, no ne može obavljati normalne svakodnevne aktivnosti

60 = povremeno potrebit pomoći, no može samostalno brinuti o većini svojih potreba

50 = zahtijeva znatnu pomoć

40 = onespособljen, zahtijeva posebnu medicinsku pomoć i skrb

30 = teško onespособljen

20 = vrlo teško stanje, zahtijeva aktivnu potpurnu skrb

10 = umirući bolesnik.

Osim nje, za procjenu funkcionalnosti često se koristi i ECOG (Istočna kooperativna onkološka skupina, prema eng. *Eastern Cooperative Oncology Group*) skala (30). Ona se boduje po principu:

0 = potpuno aktivan, sposoban nastaviti sa svim zadaćama kao prije bolesti bez ograničenja

1 = ograničen u fizički napornim aktivnostima, ali pokretljiv i sposoban obavljati posao lake ili sjedilačke prirode, npr. rad u svjetioniku, uredski rad

2 = pokretan i sposoban za samozbrinjavanje, ali nesposoban za obavljanje bilo kakvih radnih aktivnosti; pokretan više od oko 50% budnih sati

3 = sposobnost samo ograničene brige o sebi; vezan za krevet ili stolicu više od 50% budnih sati

4 = potpuno onespособljen; ne može se brinuti o sebi; potpuno vezan za krevet ili stolicu

5 = mrtav (30)

I neki drugi alati mogu se koristiti za kvantificiranje fizičke izvedbe (npr. testovi hodanja) ili mišićne funkcije (npr. dinamometri) (13).

Za dijagnosticiranje sarkopenije koristi se SARC-F (alat za prepoznavanje rizika od sarkopenije prema eng. *Strength, Assistance in walking, Rise from a chair, Climbing stairs, and Falls*) upitnik kojim se ispituje snaga, pomoć prilikom hodanja, ustajanje sa stolca, penjanje po stepenicama i padovi. Svaka komponenta nosi 0 do 2 boda, a ukupni maksimalni broj bodova je 10. Zbroj bodova jednak ili veći od 4 ukazuje na rizik od sarkopenije i loših ishoda (31).

Dijagnoza kaheksije prema Fearonu i suradnicima donosi se prema sljedećim kriterijima:

gubitak tjelesne težine >5% u zadnjih 6 mjeseci (u odsutnosti gladovanja)

ili

ITM <20 i bilo koji stupanj smanjena tjelesne težine >2%

ili

apendikularni mišićni indeks dosljedan sarkopeniji (muškarci <7·26 kg/m<sup>2</sup>; žene <5·45 kg/m<sup>2</sup>) i bilo koji stupanj gubitka tjelesne težine >2% (16).

## **5 SAVJETOVANJE O PREHRANI**

### **5.1 Važnost savjetovanja**

Prva linija nutritivnog liječenja je savjetovanje o prehrani koje za razliku od kratkih savjeta o prehrani omogućuje temeljito razumijevanje prehrane kroz dugotrajan, ponavljajući komunikacijski proces kojim se može doći do trajnih promjena u prehrambenim navikama (13). Kod pothranjenih onkoloških pacijenata i onih pod rizikom od pothranjenosti savjetovanje o prehrani nije pokazalo bolje preživljenje, ali je znatno poboljšalo kvalitetu života (32). Savjetovanje o prehrani uključuje edukaciju o pripremi hrane i mijenjanju teksture hrane po potrebi, povećanje učestalosti manjih obroka, obogaćivanje obroka energetskim i proteinskim dodacima, poboljšanje oralnog unosa hrane (13).

### **5.2 Aktivno sudjelovanje pacijenata**

U tijeku savjetovanja, bolesnike treba poticati da aktivno sudjeluju u izradi nutritivnog plana (19). Međutim, uzevši u obzir mnoge neadekvatne i restriktivne dijetete koje bolesnici nalaze na internetu, bitno je naglasiti moguću štetnost takvih dijete i ukazati na potrebu za energetski i proteinski bogatom dijetom kojom se može poboljšati nutritivni status (13). Osim toga, postoje mnoge udruge onkoloških bolesnika kojima se treba uputiti bolesnike jer one nude mnoge edukacijske materijale i stručna savjetovanja o raznim temama uključujući i prehranu (19,33).

## 6 ORALNO LIJEČENJE

### 6.1 Oralna prehrana

Bolesnicima koji su pothranjeni ili imaju rizik od pothranjenosti uvijek se preporučuje oralno unositi hranu dok god je to moguće (13). Preporučuje se unos proteina od 1 g/kg/dan do 1,5 g/kg/dan i 25-30 kcal/kg/dan energetske potrebe. Također, preporučuje se unos vitamina i minerala otprilike jednak preporučenom dnevnom unosu i izbjegavanje unosa visokih doza u odsustvu specifičnih manjaka mikronutrijenata. Kod bolesnika koji uz pothranjenost imaju i inzulinsku rezistenciju, preporučuje se povećati omjer energije iz masti u odnosu na energiju iz ugljikohidrata (17). Unos proteina vrlo je bitan za mišićni anabolizam. Iako proteini životinjskog porijekla pružaju veći anabolički stimulans, optimalno je kombinirati proteine životinjskog porijekla i biljnog porijekla. Uz to, veganska dijeta nije preporučena tijekom aktivnog liječenja karcinoma (34).

### 6.2 Oralni dodaci prehrani

Kada energijom i proteinima obogaćena dijeta nije efektivna, preporučuje se upotreba oralnih dodataka prehrani koji poboljšavaju mišićnu masu i funkciju (17,35). Sistemskim pregledom literature Baldwin i suradnici zaključili su da se bolesnicima koji su koristili oralne dodatke prehrani poboljšala kvaliteta života (32). Randomizirana klinička istraživanja provedena na pacijentima koji su operirali karcinom želuca ili kolorektalni karcinom pokazala su da oralni dodaci prehrani uzimani nakon operacija mogu poboljšati prehrambeni status, mišićnu masu, toleranciju na kemoterapiju i kvalitetu života (36,37).

Nadalje, uspoređujući izokalorične oralne dodatke prehrani i one visokoproteinske obogaćene omega-3 masnim kiselinama pokazalo se da su potonje povezane s boljim povećanjem tjelesne mase i smanjenjem gubitka mišićne mase (19). U randomiziranom kliničkom ispitivanju u koji su bili uključeni pothranjeni stariji od 65 godina pokazano je da oralni dodaci prehrani koji sadrže hidroksi- $\beta$ -metilbutirat (HMB) i vitamin D uzimani kroz 6 mjeseci mogu značajno poboljšati tjelesnu težinu, indeks tjelesne mase, opseg srednjeg dijela nadlaktice, snagu stiska ruke i opseg potkoljenice (38). Pojednostavljeno rečeno, mogu poboljšati prehrambeni i funkcionalni status bolesnika.

## 7 ALTERNATIVNI NAČINI PREHRANE

### 7.1 Enteralna i parenteralna prehrana

Ako i uz savjetovanje o prehrani i oralne dodatke prehrani i dalje izostaje adekvatan prehrambeni status, preporučuje se početi s enteralnom prehranom (17). Također, kod pacijenata s dijagnozom karcinoma glave i vrata zbog liječenja radioterapijom dolazi do oštećenja sluznice usne šupljine – mukozitisa, kserostomije i posljedično disfagije pa je i kod njih indicirana enteralna prehrana (39). Za održavanje i poboljšanje prehrambenog statusa koriste se nazogastrična sonda, gastrostoma ili jejunostoma (39–41). Nazogastrična sonda se lako postavlja i treba se mijenjati jednom tjedno, ali u slučaju potrebe enteralnog hranjenja dužeg od 4 tjedna preporučuje se perkutana endoskopska gastrostoma (PEG) (39). Uspoređujući te dvije vrste enteralnog hranjenja, rizik od pomicanja PEG-a je manji nego kod nazogastrične sonde i može se duže koristiti, a rizik od pneumonije i drugih infekcija je sličan. Međutim, upotrebom nazogastrične sonde manja je disfagija i pacijenti se ranije odviknu od nje nakon završetka liječenja radioterapijom (40). Nadalje, istraživanje provedeno na pacijentima s gastroezofagealnim karcinomom pokazalo je da preoperativna upotreba jejunostome tijekom primanja neoadjuvantne kemoterapije poboljšava prehrambeni status i smanjuje vjerojatnost razvoja sarkopenije (41).

Enteralna prehrana koja poboljšava imunitet (prema eng. *immune-enhancing enteral therapy*) sadrži arginin, glutamin, omega-3 masne kiseline i RNA (ribonukleinsku kiselinu, prema eng. *ribonucleic acid*) (17,42). Sistemskim pregledom literature pokazalo se da je enteralna prehrana koja poboljšava imunitet bolja nego standardna enteralna prehrana jer poboljšava celularni imunitet i smanjuje postoperativne komplikacije kod pacijenata kod kojih je provedena totalna gastrektomija (42).

Ako se enteralna prehrana ne može izvesti, ne zadovoljava prehrambene potrebe ili ju pacijent ne podnosi dobro, preporučuje se razmisliti o parenteralnoj prehrani (13). Hiperkalorično hranjenje alternativnim načinima nije preporučeno jer može prouzrokovati neželjene metaboličke učinke (13). Međutim, preporučuje se kontinuirani način hranjenja, ne duži od 12 sati, kojim se u odnosu na prirodno intermitentno hranjenje smanjuje mogućnost mučnina, proljeva i grčevitih bolova (39).

## 8 FIZIČKA AKTIVNOST

Pacijente bi trebalo poticati da sudjeluju u fizičkoj aktivnosti jer ona, potičući anabolizam, održava mišićnu masu i funkciju (17,35). Nekim pacijentima dovoljno je preporučiti svakodnevnu šetnju da im mišići ne bi atrofirali (17). Ipak, fizička aktivnost može biti u obliku kućanskih poslova i svakodnevnih obaveza, ali i u obliku aerobnih vježbi i vježbi izdržljivosti (14). Uspoređujući skupine koje su provodile vježbe izdržljivosti sa kontrolnim skupinama, metaanalizom 6 randomiziranih kontroliranih istraživanja došlo se do rezultata da vježbe izdržljivosti povećavaju mišićnu masu, snagu ekstremiteta i duljinu hodne pruge, a smanjuju masnu masu (43). U ta istraživanja bili su uključeni pacijenti s ranim stadijima raka dojke i prostate, a za uznapredovale stadije tek treba istražiti utjecaje fizičke aktivnosti (14,43).

Istraživanje u koje je bilo uključeno 152 pacijenata s hepatocelularnim karcinomom podvrgnutih transkateterskoj arterijskoj kemoembolizaciji pokazalo je da je grupi pacijenata koji su kroz 50 dana provodili treninge mišićna masa veća u odnosu na kontrolnu grupu koja nije provodila treninge. Treninzi su se sastojali od razgibavanja, vježbi snage, vježbi ravnoteže i vježbi izdržljivosti 20 do 40 minuta na dan (44).

Randomizirano kontrolirano istraživanje provedeno među bolesnicima koji su preživjeli rak kolona ispitalo je utjecaj aerobne aktivnosti na sastav tijela. Sudionici su bili podijeljeni u tri skupine: skupina koja je provodila niskodozne aerobne vježbe (150 min/tjedno), skupina koja je provodila visokodozne aerobne vježbe (300 min/tjedno) i kontrolna skupina. Vježbe su se provodile kroz 6 mjeseci. Pomoću dvoenergetske rendgenske apsorpciometrije (DEXA) kvantificirala se visceralna mast, subkutano masno tkivo, masna masa, mišićna masa i mineralna gustoća kostiju. Antropometrijskim metodama izmjerile su se visina i tjelesna masa koje su iskorištene za računanje ITM-a te opseg struka i bokova. Uspoređujući ih s kontrolnom skupinom, skupine koje su provodile aerobne vježbe pokazale su smanjenje visceralnog masnog tkiva i poboljšanje mineralne gustoće kostiju. Smanjenje visceralnog tkiva pratilo je smanjenje opsega struka, međutim promjene tjelesne mase nisu bile značajne (45).

## 9 FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE

U sistemskom pregledu literature i metaanalizi 80 randomiziranih kliničkih istraživanja (10 579 pacijenata) od kojih je većina istraživanja uključivala pacijente s karcinomom (48 istraživanja, 7220 pacijenata) proučavao se utjecaj različitih lijekova na tjelesnu težinu i apetit kahektičnih pacijenata. Došli su do zaključka da megestrolacetat u visokim dozama (barem 400mg dnevno) uziman tijekom 8 tjedana poboljšava apetit i tjelesnu težinu, a nema ozbiljnih nuspojava.

Kortikosteroidi su također poboljšali tjelesnu težinu tijekom 8 tjedana, ali nije poznata njihova dugoročna sigurnost (46). Ovu metanalizu proveli su Saeteaw i suradnici, a rezultatima se podudara sa ESPEN (Europsko društvo za kliničku prehranu i metabolizam, prema eng. *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*) smjernicama (13,17).

Osim megestrolacetata i kortikosteroida koji su u kliničkoj upotrebi za liječenje kaheksije (13,17) neki lijekovi su pokazali dobru učinkovitost u kliničkim istraživanjima. Jedan od njih je anamorelin, agonist grelinskog receptora, koji stimulira apetit i anabolizam (46). Pokazalo se da značajno poboljšava tjelesnu težinu i nemasnu mišićnu masu (26,46).



## 10 MULTIMODALNO LIJEČENJE

Važno je naglasiti da je kaheksija multifaktorijalni sindrom stoga je treba multimodalno liječiti. (16,47) Solheim i suradnici provode prospektivno randomizirano kontrolirano istraživanje o multimodalnoj terapiji, tzv. *MENAC (Multimodal – Exercise, Nutrition and Anti-inflammatory medication for Cachexia) trial* čija je svrha spriječiti razvoj i smanjiti progresiju kaheksije. U liječenje su uključeni funkcionalni treninzi izdržljivosti 3 puta tjedno i aerobni treninzi 2 puta tjedno, savjetovanje o prehrani uz korištenje oralnih dodataka prehrani te nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID, prema eng. *non-steroidal anti-inflammatory drugs*) za smanjenje upalne komponente kaheksije. (47)

## 11 ZAKLJUČAK

Pristup liječenju onkoloških bolesnika treba biti sveobuhvatan. Vrlo bitnu i veliku ulogu pri tome ima potporno liječenje čiji dio je i nutritivno liječenje. Važnost nutritivnog liječenja ogleda se najprije u poboljšanju kvalitete života pacijenata i njihovih obitelji, a to se postiže različitim metodama poboljšanja tjelesne težine i mišićne mase te smanjenjem sistemske upale. Kako bi se pacijentima uistinu pomoglo, potrebno je na vrijeme prepoznati prve znakove kaheksije što se postiže probirom. Nadalje, odgovarajuću skrb čini redovno praćenje stanja uhranjenosti pacijenata čime se omogućuje prilagodba terapije ovisno o potrebama i mogućim novim problemima s kojima se pacijenti suočavaju.

## 12 LITERATURA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–49.
2. Pituskin E, Joy AA, Fairchild A. Advanced Cancer as a Chronic Disease: Introduction. *Semin Oncol Nurs.* 2021 Aug;37(4):151176.
3. Mirko Šamija, Damir Nemet i suradnici MŠ. Potporno i palijativno liječenje onkoloških bolesnika. Zagreb: Medicinska naklada; 2010. 561 p.
4. Harris JR, Wallace RB. The Institute of Medicine's New Report on Living Well With Chronic Illness. *Prev Chronic Dis.* 2012 Sep 20;9:E148.
5. Hui D, Hoge G, Bruera E. Models of supportive care in oncology. *Curr Opin Oncol.* 2021 Jul;33(4):259.
6. Eduard Vrdoljak, Ingrid Belac Lovasić, Zvonko Kusić, Damir Gugić, Antonio Juretić EV. Klinička onkologija. 3., obnovljeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2018. 48–109; 275–283 p.
7. Jordan K, Feyer P, Höller U, Link H, Wörmann B, Jahn F. Supportive Treatments for Patients with Cancer. *Dtsch Ärztebl Int.* 2017 Jul;114(27–28):481–7.
8. Hanania AN, Mainwaring W, Ghebre YT, Hanania NA, Ludwig M. Radiation-Induced Lung Injury. *Chest.* 2019 Jul;156(1):150–62.
9. Rapoport BL, Cooksley T, Johnson DB, Anderson R. Supportive care for new cancer therapies. *Curr Opin Oncol.* 2021 Jul 1;33(4):287–94.
10. MASCC [Internet]. MASCC. [cited 2023 May 27]. Available from: <https://mascc.org/>
11. Crowley J, Ball L, Hiddink GJ. Nutrition in medical education: a systematic review. *Lancet Planet Health.* 2019 Sep;3(9):e379–89.
12. Ryan AM, Power DG, Daly L, Cushen SJ, Ní Bhuachalla É, Prado CM. Cancer-associated malnutrition, cachexia and sarcopenia: the skeleton in the hospital closet 40 years later. *Proc Nutr Soc.* 2016 May;75(2):199–211.
13. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr Edinb Scotl.* 2017 Feb;36(1):11–48.
14. Arends J, Baracos V, Bertz H, Bozzetti F, Calder PC, Deutz NEP, et al. ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition. *Clin Nutr Edinb Scotl.* 2017 Oct;36(5):1187–96.

15. Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition – A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr.* 2019 Feb 1;38(1):1–9.
16. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol.* 2011 May;12(5):489–95.
17. Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. *Clin Nutr.* 2021 May;40(5):2898–913.
18. Muscaritoli M, Molfino A, Scala F, Christoforidi K, Manneh-Vangramberen I, De Lorenzo F. Nutritional and metabolic derangements in Mediterranean cancer patients and survivors: the ECPC 2016 survey. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2019;10(3):517–25.
19. Arends J, Muscaritoli M, Anker S, Audisio R, Barazzoni R, Bosnjak S, et al. Overcoming barriers to timely recognition and treatment of cancer cachexia: Sharing Progress in Cancer Care Task Force Position Paper and Call to Action. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2023 May 1;185:103965.
20. Serón-Arbeloa C, Labarta-Monzón L, Puzo-Foncillas J, Mallor-Bonet T, Lafita-López A, Bueno-Vidales N, et al. Malnutrition Screening and Assessment. *Nutrients.* 2022 Jun 9;14(12):2392.
21. Nutrition Risk Screening 2002 (NRS-2002) [Internet]. MDCalc. [cited 2023 Jun 2]. Available from: <https://www.mdcalc.com/calc/4012/nutrition-risk-screening-2002-nrs-2002>
22. Prado CM, Cushen SJ, Orsso CE, Ryan AM. Sarcopenia and cachexia in the era of obesity: clinical and nutritional impact. *Proc Nutr Soc.* 2016 May;75(2):188–98.
23. Martin L, Senesse P, Gioulbasanis I, Antoun S, Bozzetti F, Deans C, et al. Diagnostic criteria for the classification of cancer-associated weight loss. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2015 Jan 1;33(1):90–9.
24. Cawthon PM. Assessment of Lean Mass and Physical Performance in Sarcopenia. *J Clin Densitom Off J Int Soc Clin Densitom.* 2015;18(4):467–71.
25. Shen W, Punyanitya M, Wang Z, Gallagher D, St-Onge MP, Albu J, et al. Total body skeletal muscle and adipose tissue volumes: estimation from a single abdominal cross-sectional image. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 2004 Dec;97(6):2333–8.
26. Temel JS, Abernethy AP, Currow DC, Friend J, Duus EM, Yan Y, et al. Anamorelin in patients with non-small-cell lung cancer and cachexia (ROMANA 1 and ROMANA 2): results from two randomised, double-blind, phase 3 trials. *Lancet Oncol.* 2016 Apr 1;17(4):519–31.
27. Hummell AC, Cummings M. Role of the nutrition-focused physical examination in identifying malnutrition and its effectiveness. *Nutr Clin Pract Off Publ Am Soc Parenter Enter Nutr.* 2022 Feb;37(1):41–9.
28. McMillan DC. The systemic inflammation-based Glasgow Prognostic Score: A decade of experience in patients with cancer. *Cancer Treat Rev.* 2013 Aug 1;39(5):534–40.

29. Ferrucci L, Koh C, Bandinelli S, Guralnik JM. Disability, Functional Status, and Activities of Daily Living. In: Birren JE, editor. *Encyclopedia of Gerontology (Second Edition)* [Internet]. New York: Elsevier; 2007 [cited 2023 Jun 6]. p. 427–36. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B0123708702000755>
30. ECOG Performance Status Scale [Internet]. ECOG-ACRIN Cancer Research Group. [cited 2023 Jun 7]. Available from: <https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status/>
31. Malmstrom TK, Morley JE. SARC-F: A Simple Questionnaire to Rapidly Diagnose Sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc*. 2013 Aug;14(8):531–2.
32. Baldwin C, Spiro A, Ahern R, Emery PW. Oral Nutritional Interventions in Malnourished Patients With Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2012 Mar 7;104(5):371–85.
33. Institut za gastroenterološke tumore [Internet]. IGET. [cited 2023 Jun 10]. Available from: <https://www.iget.hr/>
34. Ford KL, Arends J, Atherton PJ, Engelen MPKJ, Gonçalves TJM, Laviano A, et al. The importance of protein sources to support muscle anabolism in cancer: An expert group opinion. *Clin Nutr*. 2022 Jan 1;41(1):192–201.
35. Wang J, Tan S, Wu G. Oral nutritional supplements, physical activity, and sarcopenia in cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2021 May;24(3):223.
36. Meng Q, Tan S, Jiang Y, Han J, Xi Q, Zhuang Q, et al. Post-discharge oral nutritional supplements with dietary advice in patients at nutritional risk after surgery for gastric cancer: A randomized clinical trial. *Clin Nutr Edinb Scotl*. 2021 Jan;40(1):40–6.
37. Tan S, Meng Q, Jiang Y, Zhuang Q, Xi Q, Xu J, et al. Impact of oral nutritional supplements in post-discharge patients at nutritional risk following colorectal cancer surgery: A randomised clinical trial. *Clin Nutr Edinb Scotl*. 2021 Jan;40(1):47–53.
38. Chew STH, Tan NC, Cheong M, Oliver J, Baggs G, Choe Y, et al. Impact of specialized oral nutritional supplement on clinical, nutritional, and functional outcomes: A randomized, placebo-controlled trial in community-dwelling older adults at risk of malnutrition. *Clin Nutr Edinb Scotl*. 2021 Apr;40(4):1879–92.
39. Juretić M. Mogućnosti enteralne prehrane kod bolesnika s tumorom usne šupljine i orofarinksa. *Med Jad*. 2013;40(3–4):51–9.
40. Wang J, Liu M, Liu C, Ye Y, Huang G. Percutaneous endoscopic gastrostomy versus nasogastric tube feeding for patients with head and neck cancer: a systematic review. *J Radiat Res (Tokyo)*. 2014 May 1;55(3):559–67.
41. Voisin M, Venkatasamy A, Alratrout H, Delhorme JB, Brigand C, Rohr S, et al. How to Prevent Sarcopenia Occurrence during Neoadjuvant Chemotherapy for Oesogastric Adenocarcinoma? *Nutr Cancer*. 2021 May 28;73(5):802–8.

42. Cheng Y, Zhang J, Zhang L, Wu J, Zhan Z. Enteral immunonutrition versus enteral nutrition for gastric cancer patients undergoing a total gastrectomy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2018 Jan 16;18(1):11.
43. Brown JC, Cespedes Feliciano EM, Caan BJ. The evolution of body composition in oncology—epidemiology, clinical trials, and the future of patient care: facts and numbers. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018;9(7):1200–8.
44. Hashida R, Kawaguchi T, Koya S, Hirota K, Goshima N, Yoshiyama T, et al. Impact of cancer rehabilitation on the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma. *Oncol Lett*. 2020 Mar;19(3):2355–67.
45. Brown JC, Zemel BS, Troxel AB, Rickels MR, Damjanov N, Ky B, et al. Dose–response effects of aerobic exercise on body composition among colon cancer survivors: a randomised controlled trial. *Br J Cancer*. 2017 Nov;117(11):1614–20.
46. Saeteaw M, Sanguanboonyaphong P, Yoodee J, Craft K, Sawangjit R, Ngamphaiboon N, et al. Efficacy and safety of pharmacological cachexia interventions: systematic review and network meta-analysis. *BMJ Support Palliat Care*. 2021 Mar;11(1):75–85.
47. Solheim TS, Laird BJA, Balstad TR, Bye A, Stene G, Baracos V, et al. Cancer cachexia: rationale for the MENAC (Multimodal-Exercise, Nutrition and Anti-inflammatory medication for Cachexia) trial. *BMJ Support Palliat Care*. 2018 Sep;8(3):258–65.

## 13 ZAHVALE

Zahvaljujem mentorici doc. dr. sc. Jasmini Marić Brozić dr. med. na strpljenju i pomoći tijekom pisanja rada.

Zahvaljujem svojim roditeljima, Draganu i Anđelki, na neizmjerne ljubavi, podršci i savjetima tijekom cijelog života, a pogotovo tijekom studiranja.

Zahvaljujem svojoj sestri Ivni i braći Marku i Hrvoju što su mi uljepšali studentske dane i što smo stvorili predivne zajedničke uspomene.

Zahvaljujem prijateljima koji su bili uz mene i u lakim i u teškim trenucima.

Zahvaljujem Bogu na svemu što sam prošla i na onome što me tek čeka.

## 14 ŽIVOTOPIS

Rođena sam 21.9.1998. godine u Dubrovniku. Završila sam Osnovnu školu Marina Držića i Osnovnu glazbenu školu Luke Sorkočevića 2013. godine i iste godine upisala Biskupijsku klasičnu gimnaziju Ruđera Boškovića gdje sam 2017. godine maturirala. Usporedno sam završila Srednju glazbenu školu Luke Sorkočevića - smjer violina. Nakon položenog prijemnog ispita upisala sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Od druge godine fakultetskog obrazovanja bavim se istraživačkim radom pri Zavodu za anatomiju koji je rezultirao s nekoliko izlaganja na međunarodnim kongresima. Tijekom studiranja sudjelovala sam više puta na StEPP edukacijama. 2022. godine sudjelovala sam na Kongresu hitne medicine u Rijeci i na Ljetnoj školi otočne medicine na Šolti. Od 2022. godine član sam Pjevačkog zbora studenata Medicinskog fakulteta „*Lege artis*“. Akademske godine 2022./2023. bila sam demonstrator iz predmeta Klinička propedeutika. 2023. godine sudjelovala sam na studentskom kongresu OSCON u Osijeku.