

Διατροφική υποστήριξη και ποιότητα ζωής στη γυναικολογική ογκολογία

Θωμάκος Νικόλαος¹, Πετροχείλου Δήμητρα¹, Κοντορούσης Ευάγγελος¹, Σταματάκης Εμμανουήλ²,
Ροδολάκης Αλεξάνδρος¹, Αντσακλής Άρις¹

¹Α' Μαιευτική & Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, ΓΝΑ «Αλεξάνδρα»

²Αναισθησιολογικό Τμήμα, ΓΝΑ «Αλεξάνδρα»

Αλληλογραφία: Νικόλαος Θωμάκος
Έσλιν 17, 11523 Αθήνα
Τηλ. : 210-6410841

Περίληψη

Ο καρκίνος και η θεραπεία του οδηγούν σε σοβαρές φυσιολογικές και βιοχημικές μεταβολές του ασθενούς που σχετίζονται άμεσα με την επιδείνωση της ποιότητας ζωής του. Αυτές οι μεταβολικές διαταραχές οδηγούν σε μειωμένη πρόσληψη τροφής και προάγουν τον υποσιτισμό. Η υποθρεψία που σχετίζεται με τον καρκίνο μπορεί να εξελιχθεί σε καχεξία με σημαντικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ προφλεγμονωδών κυτοκινών και μεταβολισμού του ασθενούς. Πέρα από τις σωματικές και μεταβολικές επιδράσεις του καρκίνου οι ασθενείς συχνά υποφέρουν από ψυχολογικό άγχος συμπεριλαμβανομένης και της κατάθλιψης. Αναλόγως του τύπου αντιμετώπισης (θεραπευτική ή παρηγορική) και της κλινικής -θρεπτικής κατάστασης του ασθενούς θα πρέπει να χορηγείται η ανάλογη θρεπτική υποστήριξη(διαιτολογικές συμβουλές, συμπληρώματα διατροφής, εντερική ή ολική παρεντερική διατροφή). Μια τέτοια προσέγγιση η οποία πρέπει να ξεκινάει όσο το δυνατόν νωρίτερα μπορεί να μειώσει ή και ακόμα να αναστρέψει την υποθρεψία, βελτιώνοντας έτσι τις δραστηριότητες των ασθενών και κατά συνέπεια την ποιότητα ζωής τους. Οι διατροφικές παρεμβάσεις στην ογκολογία οδηγούν εκτός των άλλων στην αυξήση της ανοχής και ανταπόκρισης στη θεραπεία, στη μείωση των επιπλοκών και πιθανά της νοσηρότητας, εξισορροπώντας τις ενεργειακές απαιτήσεις με την κατανάλωση τροφής. Στην παρηγορική θεραπεία η θρεπτική υποστήριξη στοχεύει στη βελτίωση του επιπέδου ζωής αφενός ελέγχοντας συμπτώματα, όπως η ναυτία, ο έμετος και ο πόνος, σχετιζόμενα με τη λήψη τροφής, αφετέρου καθυστερώντας την απώλεια αυτονομίας των ασθενών. Η βιβλιογραφία υποστηρίζει ότι η θρεπτική παρέμβαση πρέπει να συμπεριληφθεί στην κλινική ογκολογία λόγω της συμβολής της στην ποιότητα ζωής. Επιπλέον, η αξιολόγηση της ποιότητας ζωής θα πρέπει να είναι παράμετρος ελέγχου της αποτελεσματικότητας κάθε διατροφικής παρέμβασης ώστε να κρίνεται η επάρκειά της απέναντι στις ανάγκες και τις προσδοκίες των ασθενών.

Λέξεις κλειδιά: καρκίνος, ποιότητα ζωής, υποθρεψία, κυτταρική ανοσία

Εισαγωγή

Ο καρκίνος προκαλεί σημαντικές αλλαγές τόσο στις φυσικές λειτουργίες του ανθρώπινου οργανισμού όσο και στην ψυχική υγεία και την κοινωνική ζωή των ασθενών. Η πρωτεόλυση και η λιπόλυση επιταχύνονται ενώ παράλληλα η μυϊκή σύνθεση των πρωτεϊνών καταστέλλεται με αποτέλεσμα την απώλεια σωματικού βάρους και λιπώδους ιστού¹. Επιπλέον, επέρχονται αλλαγές στο μεταβολισμό των υδατανθράκων όπως αυξημένη σύνθεση γλυκόζης στο ήπαρ ενώ η ευαισθησία των περιφερικών ιστών στην ινσουλίνη μειώνεται¹. Οι προαναφερθείσες μεταβολές έχουν ως αποτέλεσμα αυξημένη κατανάλωση ενέργειας και προοδευτική καχεξία².

Παρόλο τον υπερμεταβολισμό και την απώλεια βάρους (που εντατικοποιούνται λόγω του στρες, του πόνου, των λοιμώξεων, των χειρουργικών χειρισμών), η λήψη τροφής από τους ασθενείς συνήθως δεν αυξάνεται³, προάγοντας με αυτόν τον τρόπο περαιτέρω την καχεξία.

Η απώλεια βάρους που σχετίζεται με τον καρκίνο είναι διαφορετική από αυτήν που λαμβάνει χώρα στον απλό υποσιτισμό κατά τον οποίο η επανασίτιση αποκαθιστά τη φυσιολογική διατροφική ισορροπία. Στις σχετιζόμενες με καρκίνο μεταβολικές διαταραχές συνήθως παρεμποδίζεται η αποκατάσταση της μυϊκής μάζας. Η ελλιπής σίτιση που παρατηρείται στον καρκίνο μπορεί να εξελιχθεί σε καχεξία διά μέσου σύνθετων αλληλεπιδράσεων μεταξύ κυτοκινών (IL-1, IL-6) και μεταβολικών διαδικασιών^{4,6}.

Η καχεξία αποτελεί την άμεση αιτία θανάτου σε ένα ποσοστό 10-22% όλων των θανάτων που σχετίζονται με καρκίνο¹. Πρόκειται για ένα σύνδρομο στο οποίο μπορούμε να διακρίνουμε δυο περιόδους. Την προκλινική περίοδο και την περίοδο καχεξίας. Κατά την προκλινική περίοδο, οι μηχανισμοί οι υπεύθυνοι για πρωτεόλυση και λιπόλυση επιταχύνονται, όμως δεν παρατηρούνται σημαντικές διαφοροποιήσεις του σωματικού βάρους και της συνολικής διατροφικής κατάστασης του ασθενούς⁷. Όταν τα αποτελέσματα του υπερμεταβολισμού και της ανεπαρκούς λήψης τροφής γίνουν εμφανή κλινικά, αυτό σημαίνει ότι η περίοδος της καχεξίας έχει ξεκινήσει. Βασικά χαρακτηριστικά της περιόδου αυτής είναι η απώλεια βάρους, η ανορεξία με μειωμένη λήψη τροφής, ο πρώιμος κορεσμός, η κόπωση, η αναιμία, η υποαλβουμιναιμία και η προοδευτική κατάπτωση^{4,8}.

Εκτός από τις επιπτώσεις στις φυσικές λειτουργίες του οργανισμού, οι ασθενείς συχνά υποφέρουν και από διαταραχές της ψυχικής σφαιράς με ιδιαίτερη

έμφαση στην κατάθλιψη⁵. Η ογκολογική θεραπεία στις διάφορες μορφές της, χειρουργική⁹⁻¹⁰, χημειοθεραπεία¹¹, ακτινοθεραπεία¹², προκαλεί επιπρόσθετα οξέα και χρόνια συμπτώματα τα οποία επιδεινώνουν τη διατροφική κατάσταση⁴. Παράγοντες όπως το πρόγραμμα θεραπείας, η δοσολογία, όπως επίσης και η ανταπόκριση του κάθε ασθενούς χωριστά στην προτεινόμενη θεραπεία έχουν σημαντική επίπτωση στη διατροφή¹³. Ανάλογα με τις δυνατότητες της ογκολογικής θεραπείας, οι ασθενείς υποβάλλονται σε θεραπευτική ή παρηγορική θεραπεία. Και στις δύο περιπτώσεις η θεραπεία θα πρέπει να συνοδεύεται από εξειδικευμένες παρεμβάσεις στη διατροφή με στόχο την καλύτερη ποιότητα ζωής του ασθενούς¹³. Η διατροφική υποστήριξη που συνοδεύει τα θεραπευτικά σχήματα στοχεύει επίσης στο να αυξήσει την ανταπόκριση στη θεραπεία, να μειώσει τα ποσοστά επιπλοκών και πιθανώς να μειώσει τη νοσηρότητα, διατηρώντας μια ισορροπία μεταξύ κατανάλωσης ενέργειας και λήψης τροφής¹⁵⁻¹⁶. Στην παρηγορική μορφή θεραπείας η παρέμβαση στη διατροφή έχει ως κύριο σκοπό τη βελτίωση της ποιότητας ζωής μέσω βελτίωσης και ύφεσης των συμπτωμάτων (π.χ ναυτία, έμετος κ.λπ.)¹⁷⁻¹⁸.

Ποιότητα ζωής των ογκολογικών ασθενών

Ως υγεία ορίζεται η κατάσταση πλήρους ευημερίας των φυσικών λειτουργιών, της νόησης και του κοινωνικού γίνεσθαι και όχι απλώς η απουσία νοσου¹⁹. Ο όρος "ποιότητα ζωής" είναι μια πολύπλευρη έννοια η οποία προσμετρά τις φυσικές, ψυχολογικές και κοινωνικές επιπτώσεις της νόσου και της θεραπείας της^{18,20-23}.

Μια επιδεινούμενη ποιότητα ζωής μπορεί να υπονομεύσει την ικανότητα ή και την προθυμία του ασθενούς στο να ολοκληρώσει το θεραπευτικό πρόγραμμα. Μπορεί να αξιολογηθεί με συγκεκριμένο ερωτηματολόγιο (EORTC-QLQ C-30 - European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire)³⁹⁻⁴¹. Σήμερα υπάρχουν σημαντικές ενδείξεις που συσχετίζουν τις διατροφικές διαταραχές με την ποιότητα ζωής των ασθενών με καρκίνο.

Υποστήριξη της διατροφής των ογκολογικών ασθενών

Η ελλιπής διατροφή και η καχεξία παρατηρούνται συχνά στον καρκίνο αν δεν ληφθούν τα αναγκαία μέτρα και αυτό έχει ως αποτέλεσμα μειωμένη ποιό-

τητα ζωής (σχ. 1 και σχ. 2). Η παρέμβαση στη διατροφή έχει ως στόχο να εμποδίσει ή και να αντιστρέψει την υποθρεψία⁴⁹ διατηρώντας ένα θετικό ισοζύγιο ενέργειας και πρωτεϊνών¹⁵ και επαρκή επίπεδα βιταμινών, ιχνοστοιχείων και ηλεκτρολυτών^{5,16}.

Επίσης βοηθά στον έλεγχο των σχετιζόμενων με καρκίνο συμπτωμάτων⁴, μειώνει τις μετεγχειρητικές επιπλοκές⁵⁰ και το ποσοστό λοιμώξεων^{51,52}, ελαττώνει τον ενδονοσοκομειακό χρόνο παραμονής^{51,53-55}, βελτιώνει την ανεκτικότητα στη θεραπεία^{52,54,56} και προάγει την ανοσομεταβολική απόκτηση του ασθενούς^{51,57,58}.

Η σχέση μεταξύ διατροφής και ποιότητας ζωής αναγνωρίζεται ως ένα υψίστης σημασίας ζήτημα στην ογκολογία, αν σκεφτούμε και τις σημαντικές προόδους στη θεραπεία του καρκίνου τα τελευταία χρόνια. Αυτό οδήγησε σε αύξηση της επιβίωσης για πολλούς ασθενείς οι οποίοι θα είχαν και καλύτερη ποιότητα ζωής για το χρονικό αυτό διάστημα. Θα πρέπει επίσης να τονισθεί η σημαντική επίδραση της υποστήριξης της διατροφής στην ψυχολογία των ογκολογικών ασθενών. Πολλοί ασθενείς πιστεύουν ότι η διατροφή έχει ρόλο στη θεραπευτική στρατηγική του καρκίνου⁶¹. Επομένως, μέσω της διατροφικής παρέμβασης, η πίστη των ασθενών για ένα θετικό αποτέλεσμα όσον αφορά την εξέλιξη της νόσου θα μπορούσε να ισχυροποιηθεί και αυτό θα σήμαινε καλύτερη ποιότητα ζωής.

Αίτια ελλιπούς διατροφής ογκολογικών ασθενών

- Ελαττωμένη πρόσληψη τροφής λόγω χημειο/ακτινοθεραπείας
- Επιδείνωση της γεύσης, όσφρουσης και της όρεξης λόγω του όγκου ή / και της θεραπείας
- Αποφυγή / αποστροφή τροφής
- Δυσφαγία, οδυνοφαγία ή μερική / πλήρης από-

φραξη γαστρεντερικού

- Πρώιμος κορεσμός / ναυτία / έμετος
- Ξηροστομία / φαρυγγαλγία
- Οξεία / χρόνια ακτινική εντερίτις
- Κατάθλιψη / αγχώδης διαταραχή / άλγος

Επιπτώσεις της ελλιπούς διατροφής των ογκολογικών ασθενών

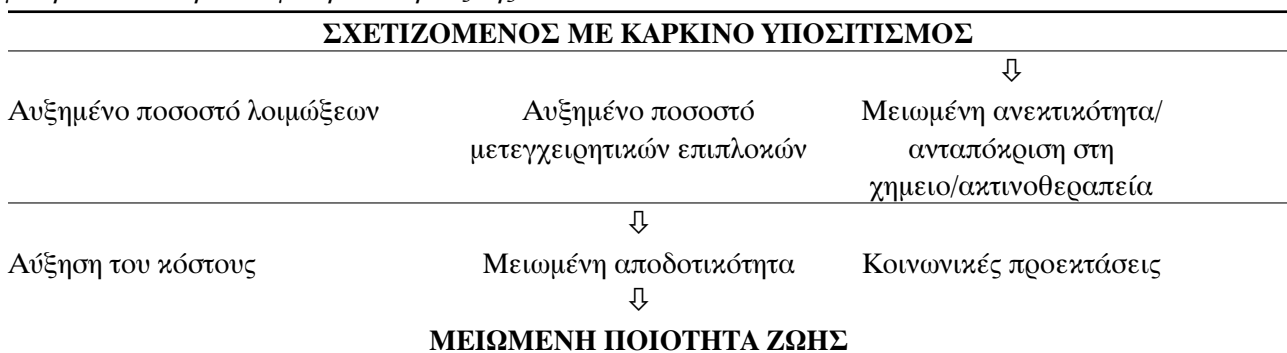
- Μειωμένη μυϊκή λειτουργικότητα
- Ελαττωμένη αποδοτικότητα μετά από χημειοθεραπεία
- Χαμηλότερο επίπεδο υγείας, κοινωνικής λειτουργίας και ευημερίας
- Τάση για κατάθλιψη, άγχος, αϋπνία
- Υψηλότερα ποσοστά συνταγογραφήσεων και συμβουλευτικής
- Αύξημένες επιπλοκές μετά από χειρουργική επέμβαση
- Φτωχότερη ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία
- Αύξηση της τοξικότητας της οφειλόμενης σε χημειοθεραπεία
- Ελαττωμένη συνολική επιβίωση μετά από χειρουργική θεραπεία ή χημειοθεραπεία

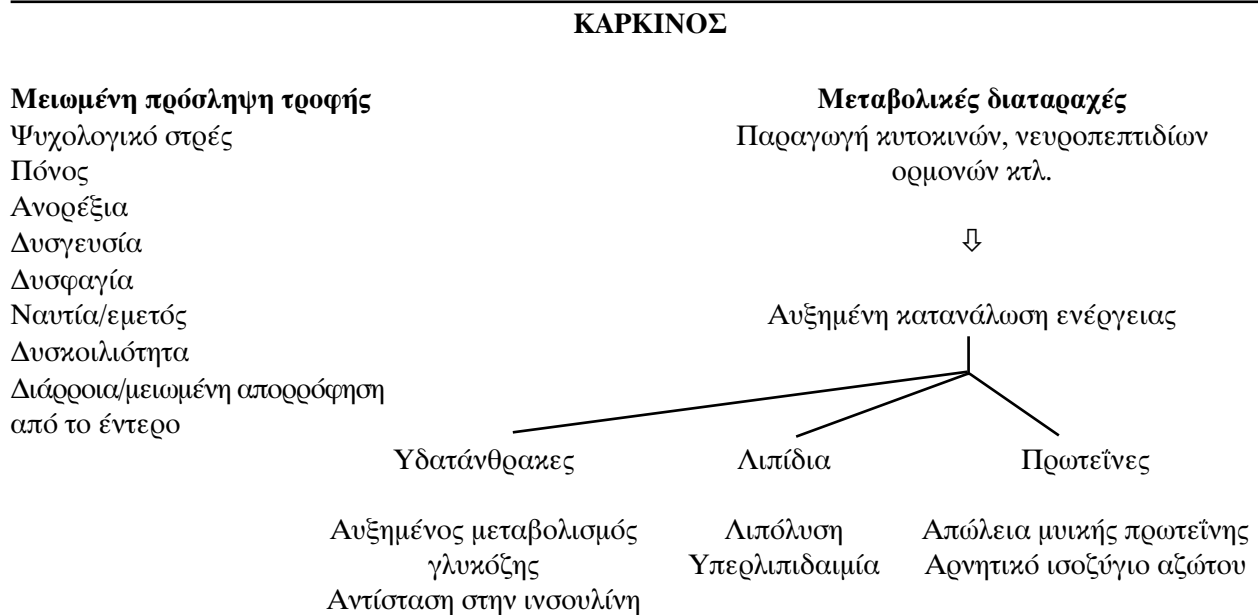
Αξιολόγηση του επιπέδου υποθρεψίας και των κινδύνων

Η άμεση διάγνωση των μεταβολών της θρέψης επιτρέπει την έγκαιρη παρέμβαση, ωστόσο απαιτείται η χρήση μιας επαρκούς κλίμακας, για την αξιολόγηση της θρεπτικής κατάστασης των καρκινοπαθών⁶²⁻⁶⁴.

Τέτοιες κλίμακες είναι συνήθως πολυπαραγοντικές. Οι κλίμακες MUST (MALNUTRITION UNIVERSAL SCREENING TOOL), NRS 2002 (NUTRITIONAL RISK SCREENING), MNA

Σχήμα 1: Υποθρεψια σχετιζομενη με τον καρκινο. Σημαντικη επιδραση στην κλινικη και κοινωνικοοικονομικη κατασταση. Μειωμενη ποιοτητα ζωης.



Σχήμα 2: Πολυπαραγοντική αιτιολογία απώλειας βάρους και μεταβολικών διαταραχών σε ογκολογικούς ασθενείς

(MINI NUTRITIONAL ASSESSMENT), είναι αυτές που συστήνονται από την E.S.C.N.M (EUROPEAN SOCIETY FOR CLINICAL NUTRITION AND METABOLISM), για τον έλεγχο της υποθρεψίας⁶⁵.

Η κλίμακα MUST ενδείκνυται για τους εξωτερικούς ασθενείς και συσχετίζει το θρεπτικό τους επίπεδο με τις δραστηριότητές τους.

Η κλίμακα NRS 2002 έχει αποδειχθεί ότι έχει υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα στους εισαχθέντες στο νοσοκομείο⁶⁶ ενώ η MNA είναι σχεδιασμένη για τους ηλικιωμένους. Υπάρχουν και άλλα συστήματα διερεύνησης όπως το SGA (SUBJECTIVE GLOBAL ASSESSMENT)⁶⁷ το οποίο προτείνεται από την A.S.P.E.N (AMERICAN SOCIETY FOR PARENTERAL AND ENTERAL NUTRITION)^{65,68}. Το άθροισμα βάσει της κλίμακας SGA^{69,70} έχει υιοθετηθεί για τους καρκινοπαθείς⁷¹ και αποδίδει την ποιότητα ζωής των ασθενών που έκαναν ακτινοθεραπεία⁷². Λόγω της ευρείας διαθεσιμότητας εγκεκριμένων και εύκολα εφαρμόσιμων συστημάτων ελέγχου (screening), κρίνεται αναγκαία η διερεύνηση της υποθρεψίας και των διατροφικών κινδύνων στους καρκινοπαθείς.

Θρεπτική υποστήριξη στην ογκολογία

Η θεραπευτική αντιμετώπιση των ογκολογικών ασθενών προδιαθέτει στην εμφάνιση υποθρεψίας

που μπορεί να επιδεινωθεί εάν η θεραπεία επιμηκύνεται για μήνες αναλόγως με την ανταπόκριση του ασθενούς. Ο κίνδυνος εμφάνισης υποθρεψίας εξαρτάται ισχυρά από την εντόπιση του όγκου καθώς και από τον τύπο της θεραπείας. Για παράδειγμα, κλινικές συνθήκες όπου οι κίνδυνοι ανάπτυξης υποθρεψίας είναι ιδιαίτερα αυξημένοι είναι η συνδυασμένη ακτινο-χημειοθεραπεία σε ασθενείς με όγκο εγκεφάλου-τραχήλου, η χορήγηση υψηλών δόσεων αντινεοπλασματικών παραγώγων¹³ ή οι εκτεταμένες εκτομές του γαστρεντερικού σωλήνα (Γ.Ε.Σ)^{10,73}.

Οποιαδήποτε διατροφική υποστήριξη θα πρέπει να ξεκινάει τη στιγμή της διάγνωσης⁴⁹ και να συνεχίζει κατά τη διάρκεια όλης της περιόδου της θεραπείας και μέχρι να εκλείψει ο κίνδυνος υποθρεψίας. Θεωρητικά θα μπορούσε να ειπωθεί ότι ένδειξη για διατροφική υποστήριξη αποτελεί απλά η διάγνωση καρκίνου.

Η ιδανική διατροφική παρέμβαση ξεκινάει με την αξιολόγηση της θρέψης του ασθενούς και βασισμένη σε αυτή την εκτίμηση, μπορεί να συμπεριλάβει διαιτολογικές συμβουλές⁴⁹, συμπληρώματα διατροφής⁷⁴, εντερική διατροφή⁵⁵ ή μέχρι και ολική παρεντερική διατροφή⁷⁵. Είναι αναγκαίο να γίνονται τακτικές επαναξιολογήσεις του προγράμματος διατροφής ώστε να καταγράφεται η αποτελεσματικότητά του ή όπου χρειάζεται να αναθεωρείται ο τύπος της διατροφικής παρέμβασης, έως ότου αποκατασταθεί η φυσιολογική θρέψη του ασθενούς.

Διατροφική υποστήριξη στην παρηγορική θεραπεία

Η παρηγορική θεραπεία εξ ορισμού επιλέγεται για τους ασθενείς οι οποίοι δεν ανταποκρίνονται στα θεραπευτικά σχήματα¹⁴. Εάν το προσδόκιμο επιβίωσης είναι λιγότερο από ένα μήνα οι ασθενείς θεωρείται ότι είναι τελικού σταδίου⁷⁶.

Ο σκοπός της παρηγορικής θεραπείας είναι να επιτευχθεί η καλύτερη ποιότητα ζωής για τους ασθενείς και την οικογένειά τους, διατηρώντας ή αποκαθιστώντας το 'εύ ζήν'⁷⁶ και τις καθημερινές δραστηριότητές τους⁷⁷. Η διατροφική παρέμβαση στην παρηγορική θεραπεία επικεντρώνεται στον έλεγχο των συμπτωμάτων, διατηρώντας επαρκή ενυδάτωση και όσο το δυνατόν διατηρώντας το βάρος και τη σύνθεση του σώματος. (λιπώδης ιστός - οιδήματα και ασκίτης)¹³.

Επίσης, λαμβάνονται υπ'όψιν η επιθυμία του ασθενούς και της οικογένειάς του⁷⁷ και συνυπολογίζεται το όφελος και ο κίνδυνος που σχετίζεται με την χορήγηση εντερικής και ολικής παρεντερικής διατροφής^{16,76}. Όπως προαναφέρθηκε, η διατροφική υποστήριξη δεν θα πρέπει να αποφασίζεται μόνον όταν οι καρκινοπαθείς είναι στο στάδιο της παρηγορικής θεραπείας αλλά σε οποιοδήποτε στάδιο της κλινικής πορείας της ασθένειάς τους.

Η επίδραση της διατροφικής παρέμβασης στην ποιότητα ζωής των καρκινοπαθών

Έχει αναφερθεί από καρκινοπαθείς μια σημαντική επιρροή της διατροφικής κατάστασης στην ποιότητα ζωής τους^{15,31,36}. Η απώλεια βάρους και άλλα συμπτώματα, που συνοδεύουν τη διατροφή, συσχετίζονται με χαμηλό επίπεδο ζωής^{17,37,76}. Επίσης υπάρχει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ μειωμένης πρόσληψης τροφής και ποιότητας ζωής³¹. Μερικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι η πρόσληψη τροφής συμμετέχει στο 20% της ποιότητας ζωής³⁶. Το χαμηλό βιοτικό επίπεδο με τη σειρά του οδηγεί σε μειωμένη ανταπόκριση στη αντινεοπλασματική θεραπεία⁷⁸.

Βάσει των αποτελεσμάτων της θρεπτικής αξιολόγησης επιλέγεται η καλύτερη διατροφική υποστήριξη στοχεύοντας στη βελτίωση του επιπέδου ζωής των ασθενών. Οποιαδήποτε εναλλακτική παρέμβαση και αν επιλεγεί πρέπει να εφαρμοστεί άμεσα. Έχει φανεί ότι μια εξατομικευμένη και εντατική διατροφική θεραπεία συμβάλλει στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των καρκινοπαθών εάν εφαρμοστεί σε πρώιμο στάδιο της νόσου²⁹.

Αν και κάποιες από τις μελέτες διατροφικών παρεμβάσεων που χρησιμοποιήθηκαν σε αυτή την ανασκόπηση δεν εκτίμησαν το επίπεδο ζωής στηριζόμενες σε έγκυρες κλίμακες, ωστόσο πιστεύουμε ότι τα παρατηρούμενα θετικά αποτελέσματα στην ανοσολογική απάντηση, στο εύρος των επιπλοκών, στο χρόνο θεραπείας και νοσηλείας στο νοσοκομείο, στον έλεγχο των συμπτωμάτων και του σωματικού βάρους, θα μπορούσαν να υποκαταστήσουν δείκτες ποιότητας ζωής, και επομένως να οδηγήσουν σε ένα βελτιωμένο επίπεδο ζωής. Η αιτιολόγηση αυτή υποστηρίζεται από καλά υπολογιζόμενη επιρροή των παραπάνω στη φυσική λειτουργία, στην ψυχολογία και στην κοινωνική δραστηριότητα, παραμέτρους δηλαδή που αφορούν στην ποιότητα ζωής.

Συμπέρασμα

Ο καρκίνος μεταβάλλει τις φυσικές λειτουργίες, την ψυχολογία και την κοινωνική ζωή των ασθενών. Κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής φάσης, όπως είναι η χειρουργική, η ακτινοθεραπεία, η χημειοθεραπεία, η επαρκής διατροφική υποστήριξη φαίνεται να βελτιώνει τα άμεσα αποτελέσματα αυτών, μειώνοντας τον αριθμό των επιπλοκών και κατά συνέπεια τον χρόνο ανάρρωσης. Όλα αυτά ασκούν θετική επιρροή στο επίπεδο ζωής. Κατά τη διάρκεια εξέλιξης της νόσου μέχρι την πλήρη ανάρρωση ή την υποτροπή της, η βελτιωμένη διατροφική κατάσταση του ασθενούς συνδέεται ισχυρά με μια καλύτερη ποιότητα ζωής και υγείας.

Στην παρηγορική θεραπεία, η έγκαιρη θρεπτική υποστήριξη σκοπεύει στη βελτίωση του επιπέδου της ποιότητας ζωής των ασθενών, ελαχιστοποιώντας τα συμπτώματα, όπως ναυτία, εμετός, πόνος κατά τη λήψη τροφής και έλλειψη αυτονομίας. Γι' αυτό η διατροφική φροντίδα θα πρέπει να ενσωματωθεί καθολικά στην ογκολογική θεραπευτική αφού συμβάλλει σημαντικά στην καλύτερη ποιότητα ζωής των ασθενών. Επιπλέον, η αξιολόγηση της ποιότητας ζωής θα πρέπει να είναι παράμετρος ελέγχου της αποτελεσματικότητας κάθε διατροφικής παρέμβασης ώστε να κρίνεται η επάρκειά της απέναντι στις ανάγκες και τις προσδοκίες των ασθενών.

Γυναικολογική ογκολογία και κυτταρική ανοσία-μεταβολές κατά την χειρουργική αντιμετώπιση

Η υποθρεψία ενοχοποιείται για δυσμενείς επιδράσεις στο ανοσολογικό σύστημα-μέσω ποικίλων μηχανισμών-συμπεριλαμβανόμενων της ατροφίας

των λεμφαδένων, της μείωσης του αριθμού των λεμφοκυττάρων και της παραγωγής της Ig A όπως επίσης και καταστολή της κυτταρικής ανοσίας. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει θετικά αποτελέσματα της θρεπτικής υποστήριξης σε ασθενείς με υποθρεψία⁷⁹⁻⁸¹. Η ανοσοδιατροφή, με την προσθήκη ανοσολογικών στοιχείων όπως η αργινίνη, η γλουταμίνη, τα ω-3 λιπαρά οξέα και το ριβονουκλεϊνικό οξύ αποτελούν αντικείμενο ερευνητικών μελετών όσον αφορά τη συμβολή τους στην ανοσολογική ανταπόκριση χορηγούμενα επιπροσθέτως των άλλων συνήθων θρεπτικών στοιχείων⁸²⁻⁸⁵. Η ανοσοδιατροφή συνήθως χορηγείται προεγχειρητικά, γιατί όπως φαίνεται προστατεύει από την καταστολή της κυτταρικής ανοσίας και τη φαγοκυτταρική ικανότητα των ουδετερόφιλων πολυμορφοπύρηνων κατά την πρώιμη μετεγχειρητική περίοδο⁸⁶. Υπάρχουν αρκετές προοπτικές μελέτες που εξετάζουν τις επιδράσεις της ανοσοδιατροφικής υποστήριξης στις μετεγχειρητικές επιπλοκές, τις λοιμώξεις, τον χρόνο παραμονής στο νοσοκομείο, την επούλωση του χειρουργικού τραύματος, την αύξηση του σωματικού βάρους, τη θνησιμότητα και το κόστος γενικότερα⁸⁷⁻⁹². Οι μηχανισμοί μέσω των οποίων επιτυγχάνονται οι παραπάνω ωφέλιμες επιδράσεις και αποτελέσματα δεν έχουν διερευνηθεί επακριβώς.

Η βασική ανοσολογική ανταπόκριση έναντι του καρκίνου επιτυγχάνεται μέσω της κυτταρικής ανοσίας. Αρκετές μελέτες που έχουν προσπαθήσει να διερευνήσουν τις μεταβολές της κυτταρικής ανοσίας μετά την ανοσοδιατροφή -ειδικότερα αυτές που αφορούν το χειρουργικό τραύμα- είναι αρκετά ελλιπείς^{86,83,94}. Η καταστολή της ανοσίας υποτίθεται ότι επηρεάζει δυσμενώς την πρόγνωση στους καρκινοπαθείς μέσω διέγερσης και επομένως αύξησης της μεταστατικής δυναμικότητας των υπολειπόμενων μετά το χειρουργείο καρκινικών κυττάρων⁹⁵.

Στο νοσοκομείο Αλεξάνδρα πραγματοποιείται μια προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη με σκοπό την διερεύνηση των επιδράσεων από τις χειρουργικές επεμβάσεις της γυναικολογικής ογκολογίας (Ca ωοθηκών, Ca τραχήλου μήτρας, Ca ενδομητρίου, Ca αιδοίου) στην κυτταρική ανοσία. Προσδιορίζονται στο περιφερικό αίμα τόσο προεγχειρητικά όσο και μετεγχειρητικά λεμφοκυτταρικοί υποπληθυσμοί (υπεύθυνοι για την κυτταρική ανοσία)- CD4+ (T-helper / βοηθητικά), CD8+ (T-cytotoxic, suppressor / κυτταροτοξικά, κατασταλτικά), CD16+ /56+ (Natural killer / φυσικά κυτταροκτόνα) CD69+. Ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, νε-

φρική και / ή ηπατική ανεπάρκεια και οξεία φλεγμονώδη διαδικασία (κλινικά ή εργαστηριακά αποδεδειγμένη με επιπέδα CRP και προαλβουμίνης) θα εξαιρεθούν της μελέτης.

Έτσι, έχοντας υπ' όψιν μας την καταστολή ή όχι της κυτταρικής ανοσίας κατόπιν επίδρασης των παραπάνω συγκεκριμένου φάσματος κακοήθων νεοπλασιών κατά την χειρουργική αντιμετώπιση, θα προσπαθήσουμε σε δεύτερο χρόνο να εξετάσουμε τη θετική ή όχι δραστηριότητα της ανοσοδιατροφής.

Για τον σκοπό αυτό, στις ασθενείς που εισάγονται με κακοήθη εξεργασία των έσω γεννητικών οργάνων θα ελέγχονται με λήψη περιφερικού αίματος οι προαναφερθέντες υποπληθυσμοί των T-λεμφοκυττάρων τόσο κατά την εισαγωγή τους όσο και κατά την έξοδο από το νοσοκομείο και αφού έχουν υποβληθεί σε χειρουργική αντιμετώπιση της νεοπλασματικής νόσου για την οποία και εισήχθησαν.

Nutrition intervention and quality of life in gynecological oncology

Thomakos N.¹, Petrochilou D.¹, Kontorou E.¹, Stamatakis E.², Rodolakis A.¹, Antsaklis A.¹

¹ 1st Department of Obstetrics & Gynecology, University of Athens, "Alexandra" Hospital, Athens, Greece

² Department of Anesthesiology, "Alexandra" Hospital, Athens, Greece

Correspondence: Nikolaos Thomakos,
17 Eslin str, 11523 Athens,
Tel.: 210-6410841

Summary

Cancer and its treatment result in severe biochemical and physiological alterations associated with a deterioration of quality of life (QoL). These metabolic changes lead to decreased food intake and promote wasting. Cancer-related malnutrition can evolve to cancer cachexia due to complex interactions between pro-inflammatory cytokines and host metabolism. Beside and beyond the physical and the metabolic effects of cancer, patients often suffer as well from psychological distress, including depression. Depending on the type of cancer treatment (either curative or palliative) and on patients' clinical conditions and nutritional status, adequate and patient-tailored nutritional intervention should be prescribed (diet counselling, oral supplementa-

tion, enteral or total parenteral nutrition). Such an approach, which should be started as early as possible, can reduce or even reverse their poor nutritional status, improve their performance status and consequently their QoL. Nutritional intervention accompanying curative treatment has an additional and specific role, which is to increase the tolerance and response to the oncology treatment, decrease the rate of complications and possibly reduce morbidity by optimizing the balance between energy expenditure and food intake. In palliative care, nutritional support aims at improving patient's QoL by controlling symptoms such as nausea, vomiting and pain related to food intake and postponing loss of autonomy. The literature review supports that nutritional care should be integrated into the global oncology care because of its significant contribution to QoL. Furthermore, the assessment of QoL should be part of the evaluation of any nutritional support to optimize its adequacy to the patient's needs and expectations.

Key words: cancer, quality of life, malnutrition, cellular immunity

Βιβλιογραφία

- Delano MJ, Moldawer LL. The origins of cachexia in acute and chronic inflammatory diseases. *Nutr Clin Pract* 2006;21:68-81.
- Laviano A, Meguid MM, Inui A, et al. Therapy insight: cancer anorexia-cachexia syndrome-when all you can eat is yourself. *Nat Clin Pract Oncol* 2005;2:158-165.
- Bosaeus I, Daneryd P, Svanberg E, Lundholm K. Dietary intake and resting energy expenditure in relation to weight loss in unselected cancer patients. *Int J Cancer* 2001;93:380-383.
- Van Cutsem E, Arends J. The causes and consequences of cancer - associated malnutrition. *Eur J Oncol Nurs* 2005;9 (Suppl 2):S51-63.
- Argiles JM. Cancer - associated malnutrition. *Eur J Oncol Nurs* 2005;9(Suppl 2):S39-50.
- Fearon KC, Moses AG. Cancer cachexia. *Int J Cardiol* 2002;85:73-81.
- Bossola M, Muscaritoli M, Costeli P, et al. Increase muscle ubiquitin mRNA levels in gastric cancer patients. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001;280:R1518-1523.
- Mattox TW. Treatment of unintentional weight loss in patients with cancer. *Nutr Clin Pract* 2005;20:400-410.
- Heys SD, Schofield AC, Wahle KW, Garcia - Caballero M. Nutrition and the surgical patient : triumphs and challenges. *Surgeon* 2005;3:139-144.
- Kiyama T, Mizutani T, Okuda T, et al. Postoperative changes in body composition after gastrectomy. *J Gastrointest Surg* 2005;9:313-319.
- Bergkvist K, Wengstrom Y. Symptom experiences during chemotherapy treatment -With focus on nausea and vomiting. *Eur J Oncol Nurs* 2006;10:21-29.
- Guren MG, Tobiassen LB, Trygg KU, et al. Dietary intake and nutritional indicators are transiently compromised during radiotherapy for rectal cancer. *Eur J Clin Nutr* 2006;60:113-119.
- Capra S, Ferguson M, Ried K. Cancer: impact of nutrition intervention outcome - nutrition issues for patients. *Nutrition* 2001;17:769-772.
- Organization WH. World Health Organization, National Cancer Control Programmes Policies and Managerial Guidelines 2nd ed. Geneva ;2002.
- Brown JK, Byers T, Doyle C, et al. Nutrition and physical activity during an after cancer treatment : an American Cancer Society guide for informed choices. *CA Cancer J Clin* 2003;53:268-291.
- Nitenberg G, Raynard B. Nutritional support of the cancer patient : issues and dilemmas. *Crit Rev Oncol Hematol* 2000;34:137-168.
- Segura A, Pardo J, Jara C, et al. An epidemiological evaluation of the prevalence of malnutrition in Spanish patients with locally advanced or metastatic cancer. *Clin Nutr* 2005;24:801-814.
- Roila F, Cortesi E. Quality of life as a primary end point in oncology. *Ann Oncol* 2001;12(Suppl 3):S3-6.
- World Health Organization. Preamble to the constitution of the World Health Organization as adopted by the international health conference, by the representatives of 61 States (Official Records of the World Health Organization) 1946;New York:1948;1946, p. 100.
- Kuentner S, Langelotz C, Budach V, et al. The comparability of quality of life scores a multitrait multimethod analysis of the EORTC QLQ -C 30, SF-36 and FLIC questionnaires. *Eur J Cancer* 2002;38:339-348.
- Holmes S, Dickerson J. The quality of life: design and evaluation of a self-assessment instrument for use with cancer patients. *Int J Nurs Stud* 1987;24:25-33.
- Movsas B. Quality of life in oncology trials: a clinical guide. *Semin Radiat Oncol* 2003;13:235-247.
- Levine MN, Ganz PA. Beyond the development of quality -of- life instruments: where do we go from here? *J Clin Oncol* 2002;20:2215-2216.
- Park SM, Park MH, Won JH, et al. EuroQol and survival prediction in terminal cancer patients: a multicenter prospective study in hospice-palliative care units. *Support Care Cancer* 2006;14:329-333.
- Ravasco P, Monteiro -Grillo I, Marques Vidal P, Camilo ME. Impact of nutrition on outcome: a prospective randomized controlled trial in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy. *Head Neck* 2005;27:659-668.
- Fearon KC, Von Meyenfeldt MF, Moses AG, et al. Effect of a protein and energy dense N-3 fatty acid enriched oral supplement on loss of weight and lean tissue in cancer cachexia: a randomised double blind trial. *Gut* 2003;52:1479-1486.
- Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Camilo ME. Does nutrition influence quality of life in cancer patients undergoing radiotherapy? *Radiother Oncol* 2003;67:213-220.
- Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Vidal PM, Camilo ME. Dietary counseling improves patients outcomes: a prospective, randomized, controlled trial in colorectal cancer patients undergoing radiotherapy. *J Clin Oncol* 2005;23:1431-1438.
- Isenring EA, Capra S, Bauer JD. Nutrition intervention is beneficial in oncology outpatients receiving radiotherapy to the gastrointestinal or head and neck area. *Br J Cancer* 2004;91:447-452.
- Van Bokhorst-de Van der Schuer MA, Langendoen SI, Vondeling H, et al. Perioperative enteral nutrition and quality of life of severely malnourished head and neck cancer patients: a randomized clinical trial. *Clin Nutr* 2000;19:437-444.
- Tian J, Chen JS. Nutritional status and quality of life of the gastric cancer patients in Changle Country of China. *World J Gastroenterol* 2005;11:1582-1586.
- Loeser C, von Herz U, Kuchler T, et al. Quality of life and nutritional state in patients on home enteral tube feeding. *Nutrition* 2003;19:605-611.
- 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;21:281-288.
- Orrevall Y, Tishelman C, Permt J. Home parental nutrition : a qualitative interview study of the experience of advanced cancer patients and their families. *Clin Nutr* 2005;24:961-970.
- Gramignano G, Lusso MR, Madeddu C, et al. Efficacy of l-carnitine administration on fatigue, nutritional status, oxidative stress, and related quality of life in 12 advanced cancer patients undergoing anticancer therapy. *Nutrition* 2006;22:136-145.
- Ravasco P, Monteiro - Ggillo I, Vidal PM, Camilo ME. Cancer: disease and nutrition are key determinants of patients' quality of life. *Support Care Cancer* 2004;12:246-252.
- Petruson KM, Silander EM, Hammerlid EB. Quality of life as predictor of weight loss in patients with head and neck cancer. *Head Neck* 2005;27:302-310.
- Shang E, Weiss C, Post S, Kaehler G. The influence of early supplementation of parental nutrition on quality of life and body composition in patients with advanced cancer. *J Parental Enteral Nutr* 2006;30:222-230.
- Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality of life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:365-376.
- Bottomley A, Flechtner H, Efficare F, et al. Health related quality of life outcomes in cancer clinical trials. *Eur J Cancer* 2005;41:1697-1709.
- Fayers P, Bottomley A, EORTC Quality of Life Group. Quality of Life Unit. Quality of life research within the EORTC -the-EORTC QLQ-C30. Euro-

- pean Organization for Research and Treatment of Cancer. *Eur J Cancer* 2002;38:S125-133.
42. Cella DF, Tulsky DS, Gray G, et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. *J Clin Oncol* 1993;11:570-579.
 43. Lent L, Hahn E, Eremenco S, et al. Using cross-cultural input to adapt the Functional Assessment of Chronic illness Therapy (FACIT) scales. *Acta Oncol* 1999;38:695-702.
 44. Ware Jr. JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30:473-483.
 45. Sloan JA, Loprinzi CL, Kross SA, et al. Randomized comparison of our four tools measuring overall quality of life in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:3662-3673.
 46. Kopec JA, Willson KD. A comparative review of four preference-weighted measures of health-related quality of life. *J Clin Epidemiol* 2003;56:317-325.
 47. Mystakidou K, Tsilika E, Kouloulis V, et al. The "Palliative Care Quality of Life Instrument (POLI)" in terminal cancer patients. *Health Qual Life Outcomes* 2004;2:8.
 48. Kemmler G, Holzner B, Kopp M, et al. Comparison of two quality-of-life instruments for cancer patients: the functional assessment of cancer therapy-general and the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30. *J Clin Oncol* 1999;17:2932-2940.
 49. van Bokhorst-de van der Schueren MA. Nutritional support strategies for malnourished cancer patients. *Eur J Oncol Nurs* 2005;9(Suppl 2):S74-83.
 50. Bozzetti F, Braga M, Gianotti L, et al. Postoperative enteral versus parental nutrition in malnourished patients with gastrointestinal cancer: a randomised multicentre trial. *Lancet* 2001;358:1487-1492.
 51. Braga M, Gianotti L, Vignali A, Carlo VD. Preoperative oral arginine and n-3 fatty acid supplementation improves the immunometabolic host response and outcome after colorectal resection for cancer. *Surgery* 2002;132:805-814.
 52. Braga M, Gianotti L, Nespoli L, et al. Nutritional approach in malnourished surgical patients: a prospective randomised study. *Arch Surg* 2002;137:174-180.
 53. Robinson G, Goldstein M, Levine GM. Impact of nutritional status on DRG length of stay. *J Parenter Enteral Nutr* 1987;11:49-51.
 54. Fearon KC, Luff R. The nutritional management of surgical patients: enhanced recovery after surgery. *Proc Nutr Soc* 2003;62:807-811.
 55. Piquet MA, Ozsahin M, Larpin I, et al. Early nutritional intervention in oropharyngeal cancer patients undergoing radiotherapy. *Support Care Cancer* 2002;10:502-504.
 56. Odelli C, Burgess D, Bateman L, et al. Nutrition support improves patient outcomes, treatment tolerance and admission characteristics in esophageal cancer. (*R Coll Radiol*) 2005;17:639-645.
 57. Grimble RF. Nutritional modulation of immune function. *Proc Nutr Soc* 2001;60:389-397.
 58. Grimble RF. Immunonutrition. *Curr Opin Gastroenterol* 2005;21:216-222.
 59. Davidson W, Ash S, Capra S, Bauer J. Weight stabilization is associated with improved survival duration and quality of life in unresectable pancreatic cancer. *Clin Nutr* 2004;23:239-247.
 60. Peltz G. Nutrition support in cancer patients: a brief review and suggestion for standard indications criteria. *Nutr J* 2002;1:1-5.
 61. Metz JM, Claghorn K, Sweeney-Cordis E, Hampshire M. Nutritional attitudes of recently diagnosed cancer patients. ASCO annual meeting proceedings. *J Clin Oncol* 2005;23:8011.
 62. Huhmann MB, Cunningham RS. Importance of nutritional screening in treatment of cancer-related weight loss. *Lancet Oncol* 2005;6:334-343.
 63. Ferguson ML, Bauer J, Gallagher B, et al. Validation of a malnutrition screening tool for patients receiving radiotherapy. *Austr Radiol* 1999;43:325-327.
 64. Davies M. Nutritional screening and assessment in cancer-associated malnutrition. *Eur J Oncol Nurs* 2005;9S2:264-273.
 65. Kondrup J, Allison SP, Elia M, et al. ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clin Nutr* 2003;22:415-421.
 66. Kyle UG, Kossovski MP, Karsgaard VL, Pichard C. Comparison of tools for nutritional assessment and screening at hospital admission: a population study. *Clin Nutr* 2006;25:409-417.
 67. Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, et al. What is subjective global assessment of nutritional status? *J Parenter Enteral Nutr* 1987;11:8-13.
 68. ASPEN Board of directors. Guidelines for the use of parental, enteral nutrition in adult and pediatric care. *J Parenter Enteral Nutr* 2002;26:9SA-12SA.
 69. Ottery FD. Definition of standardized nutritional assessment and interventional pathways in oncology. *Nutrition* 1996;12:S15-19.
 70. Bauer J, Capra S, Ferguson M. Use of the scored Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) as a nutrition assessment tool in patients with cancer. *Eur J Clin Nutr* 2005;56:779-785.
 71. Shirodkar M, Mohandas KM. Subjective global assessment: a simple and reliable screening tool for malnutrition among Indians. *Indian J Gastroenterol* 2005;24:246-250.
 72. Isenring E, Bauer J, Capra S. The scored Patient-generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) and its association with quality of life in ambulatory patients receiving radiotherapy. *Eur J Clin Nutr* 2003;57:305-309.
 73. Braga M, Gianotti L, Vignali A, Cestari A, Bisagni P, Di Carlo V. Artificial nutrition after major abdominal surgery: impact of route of administration and composition of the diet. *Crit Care Med* 1998;26:24-30.
 74. Stratton RJ. Summary of a systematic review on oral nutritional supplement use in the community. *Proc Nutr Soc* 2000;59:469-476.
 75. Muscaritoli M, Grieco G, Capria S, et al. Nutritional and metabolic support in patients undergoing bone marrow transplantation. *Am J Clin Nutr* 2002;75:183-190.
 76. Bachman P, Marti-Massoud C, Blanc-Vincent MP, et al. Summary version of the standards, options and recommendations for palliative or terminal nutrition in adults with progressive cancer (2001). *Br J Cancer* 2003;89(Suppl 1):S107-110.
 77. McKinlay AW. Nutritional support in patients with advanced cancer: permission to fall out? *Proc Nutr Soc* 2004;63:431-435.
 78. Le T, Hopkins L, Kee Fung MF. Quality of life assessment during adjuvant and salvage chemotherapy for advanced stage epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2005;98:39-44.
 79. O'Leary MJ, Coakley JH. Nutrition and immunonutrition. *Br J Anaesth* 1996;77:118.
 80. Smith JS, Frankenfield DC, Souba WW. Nutrition and Metabolism. In: Mulholland MW, Lillemoe KD, Doherty GM, Maier RV, Upchurch GR, editors. *Greenfield's surgery Scientific Principles and Practice*, fourth edition. New York: Lippincott Williams and Wilkins, 2006:53-75.
 81. Ates E, Yilmaz S, Erkasap S, et al. Perioperative immunonutrition ameliorates the postoperative immune depression in patients with gastrointestinal system cancer (prospective clinical study in 42 patients). *Acta Gastroenterol Belg* 2004; 67: 250-254.
 82. McCowen KC, Bistrian BR. Immunonutrition: problematic or problem solving? *Am J Clin Nutr* 2003; 77:764-770.
 83. Bansal V, Ochoa JB. Arginine availability, arginine and the immune response. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2003; 6:223-228.
 84. Popovic PJ, Zeh HJ 3rd, Ochoa JB. Arginine and immunity. *J Nutr* 2007; 137:1681S-1686S.
 85. MacLean CH, Newberry SJ, Mojica WA, et al. Effects of omega-3 fatty acids on cancer risk: a systematic review. *JAMA* 2006; 295:403-415.
 86. Grimble RF. Immunonutrition. *Curr Opin Gastroenterol* 2005;21:216-222.
 87. Koretz RL. Immunonutrition: fact, fantasy and future. *Curr Gastroenterol Rep* 2002; 4: 332-337.
 88. Braga M, Gianotti L, Radaelli G, et al. Perioperative immunonutrition in patients undergoing cancer surgery: results of a randomized double-blind phase 3 trial. *Arch Surg* 1999;134: 428-433.
 89. Heys SD, Gough DB, Khan L, Eremin O. Nutritional pharmacology and malignant disease: a therapeutic modality in patients with cancer. *Br J Surg* 1996;83:608-619.
 90. Braga M, Gianotti L, Vignali A, Carlo VD. Preoperative oral arginine and n-3 fatty acid supplementation improves the immunometabolic host response and outcome after colorectal resection for cancer. *Surgery* 2002;132:805-814.
 91. Senkal M, Zumbel V, Bauer KH, et al. Outcome and cost-effectiveness of perioperative enteral immunonutrition in patients undergoing elective upper gastrointestinal tract surgery: a prospective randomized study. *Arch Surg* 1999;134:1309-1316.
 92. Braga M, Gianotti L, Nespoli L, et al. Nutritional approach in malnourished surgical patients: a prospective randomized study. *Arch Surg* 2002;137:174-180.
 93. Heys SD, Schoefield AC, Wahle, KW. Immunonutrition in clinical practice: what is the current evidence? *Nutr Hosp* 2004;19:325-332.
 94. Alvarez W, Mobarhan S. Finding a place for immunonutrition. *Nutr Rev* 2003;61:214-218.
 95. Sakurai Y, Oh-Oka Y, Kato S, et al. Effects of long-term continuous use of immune-enhancing enteral formula on nutritional and immunologic status in non-surgical patients. *Nutrition* 2006; 22:713-721.