

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-195-11-66-74>

Нарушения нутритивного статуса и способы его коррекции у больных распространенным раком поджелудочной железы

Кирюкова М. А.¹, Дубцова Е. А.¹, Винокурова Л. В.¹, Малых М. В.¹, Бордин Д. С.^{1, 2, 3}

¹ Московский клинический научно-практический центр им. А. С. Логинова; 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, 86с6, Российская Федерация

² Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова

³ Тверской государственный медицинский университет

Для цитирования: Кирюкова М. А., Дубцова Е. А., Винокурова Л. В., Малых М. В., Бордин Д. С. Нарушения нутритивного статуса и способы его коррекции у больных распространенным раком поджелудочной железы. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;195(11): 66–74. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-195-11-66-74

✉ Для переписки:

Кирюкова

Мария Анатольевна

m.kirukova@mknc.ru

Кирюкова Мария Анатольевна, м.н.с. отделения патологии поджелудочной железы и желчных путей

Дубцова Елена Анатольевна, д.м.н., заведующая отделением патологии поджелудочной железы и желчных путей

Винокурова Людмила Васильевна, д.м.н., вед. науч. сотр. отделения патологии поджелудочной железы и желчных путей

Малых Марина Васильевна, м.н.с. отделения патологии поджелудочной железы и желчных путей

Бордин Дмитрий Станиславович, д.м.н., заведующий отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта; профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии; профессор кафедры поликлинической терапии и семейной медицины факультета последипломного образования

Резюме

Несмотря на достигнутый прогресс в лекарственном лечении распространенного рака поджелудочной железы, результаты его лечения и исходы заболевания остаются далекими от удовлетворительных. Особенность лечения мальнутриции у таких пациентов представлена сложностью ее генеза и прогрессивно нарастающей степенью ее проявлений. В обзоре представлены механизмы развития нарушения нутритивного статуса и способы их коррекции.

Ключевые слова: нутритивный статус, мальнутриция, рак поджелудочной железы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-195-11-66-74>



Nutritional status disorders and methods of their correction in patients with advanced pancreatic cancer

M. A. Kiryukova¹, E. A. Dubtsova¹, L. V. Vinokurova¹, M. V. Malykh¹, D. S. Bordin^{1, 2, 3}

¹ Moscow Clinical Research Center named after A. S. Loginov; 86 bld. 6 Entuziastov shosse, Moscow, 111123, Russian Federation

² Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A. I. Yevdokimov; 20–1 Delegatskaya st., Moscow, 127473, Russian Federation

³ Tver State Medical University; 4 Sovetskaya st., Tver, 170100, Russian Federation

For citation: Kiryukova M. A., Dubtsova E. A., Vinokurova L. V., Malykh M. V., Bordin D. S. Nutritional status disorders and methods of their correction in patients with advanced pancreatic cancer. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;195(11): 66–74. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-195-11-66-74

Maria A. Kiryukova, MD, Junior Research Fellow, Pancreatic and Biliary Diseases Department; ORCID: 0000–0002–6946–3826

Elena A. Dubtsova, MD, PhD, Chair of Pancreatic and Biliary Diseases Department; ORCID: 0000–0002–6556–7505

Lyudmila V. Vinokurova, MD, PhD, Leading researcher, Pancreatic and Biliary Diseases Department; ORCID: 0000–0002–4556–4681

Marina V. Malykh, MD, Junior Research Fellow, Pancreatic and Biliary Diseases Department; ORCID: 0000–0002–2480–5191

Dmitry S. Bordin, MD, PhD, Head of Department of Pancreatic, Biliary, and Upper Digestive tract disorders; Professor, Chair of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology; Professor, Chair of Outpatient Therapy and Family Medicine, Faculty of Postgraduate Education; ORCID: 0000–0003–2815–3992

✉ **Corresponding author:**

Maria A. Kiryukova
m.kiryukova@mknc.ru

Summary

Despite of achieved progress in advanced pancreatic cancer treatment, the disease outcomes remain far from satisfying. The peculiarity of malnutrition treatment in these patients is the result of its causes complexity and progressively growing manifestations extent. The review represents mechanisms of malnutrition and approaches to their treatment.

Keywords: nutritional status, malnutrition, pancreatic cancer

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

Рак поджелудочной железы (РПЖ) по прогнозам ученых в ближайшие десять лет займет второе место среди причин летальных исходов, вызванных злокачественными новообразованиями [1]. Прогнозируемая выживаемость больных остается неутешительной: однолетняя выживаемость составляет 24%, пятилетняя – 9% [2]. Этот параметр во многом зависит от стадии процесса на момент диагностики. Порядка 80% больных РПЖ во время постановки диагноза имеет опухоль местнораспространенной или метастатической стадии с предполагаемой пятилетней выживаемостью 13% и 3%, соответственно [3]. Среди факторов, ухудшающих прогноз таких больных, определен синдром недостаточности питания, или мальнутриция [4–7]. Эксперты Европейской ассоциации клинического питания и метаболизма (англ. European Society for Clinical Nutrition and Metabolism; ESPEN) определяют мальнутрицию как состояние, являющееся результатом снижения количества употребляемой пищи или её усвоения, ведущего к изменению состава тела (уменьшение безжировой и активной клеточной

масс), что становится причиной ухудшения физического и ментального статусов пациента и отрицательно влияет на клинический исход заболевания [8].

Для оценки нутритивного статуса (НС) и диагностики мальнутриции используют ряд параметров. Среди них традиционно выделяют антропометрические, в том числе индекс массы тела (ИМТ) и динамику его снижения, длину окружности икры и плеча, толщину кожной складки над трицепсом, а также данные о способности принимать пищу, например, характеристика аппетита и его изменений наравне с описанием количества употребляемой пищи; инструментальные – биоимпедансометрию, а также лабораторные – сывороточные маркеры нутритивного статуса, в том числе уровень жирорастворимых витаминов [8, 9]. Интересно, что применение функциональных силовых тестов или оценки мощности не рекомендуются ввиду недостаточной нутритивной специфичности.

Для оценки НС и риска развития его нарушений при РПЖ используются опросники и прогностические шкалы.

Опросники:

Malnutrition Screening Tool; MST [10]

Mini Nutritional Assessment; MNA [11]

Mini Nutritional Assessment – Short Form; MNA-SF [12]

Malnutrition Universal Screening Tool; MUST [13]

Subjective Global Assessment; SGA [14]

Patient Generated Subjective Global Assessment; PG-SGA [15]

Шкалы:

Прогностический нутриционный индекс (PNI, Prognostic Nutritional Index) [16]

Шкала CONUT (Controlling Nutritional Status Score) [17]

Неапольская прогностическая шкала (Naples Prognostic Score) [18]

Шкала скрининга нутриционного риска (Nutritional Risk Screening; NRS 2002) [19]

Соотношение нейтрофил/лимфоцит (NLR, Neutrophil/Lymphocyte Ratio)

Соотношение тромбоцит/лимфоцит (PLR, Platelet/Lymphocyte Ratio)

Использование ИМТ почти во всех опросниках представляется в определенной степени минусом, так как этот параметр не отражает соотношение компартментов тела пациента, и, следовательно, не может считаться объективным. В то же время снижение массы тела и изменения аппетита в динамике могут быть такими показателями ввиду временной оценки, при этом не являются сложно определяемыми характеристиками, однако лаконично демонстрируют риски развития нутриционной недостаточности. Часть инструментов неудобна в работе применения в виду сложности или субъективности вносимых данных, другие – за счет включения иногда дорогостоящих лабораторных исследований, что в свою очередь определяет необходимость создания универсальных опросника/

шкалы или применения одновременно больше, чем одного из инструментов [20].

Мальнутриция при РПЖ имеет сложный генез. Одной из причин отрицательного энергетического баланса организма становится недостаточное употребление пищи [21]. Оно может возникать в том числе из-за возникновения диспепсических симптомов, например, изменение вкуса, отсутствие аппетита (анорексия) и тошнота/рвота. Такие симптомы могут быть как непосредственно ассоциированы с новообразованием, так и возникать на фоне лечения [22]. Отдельным фактором представляется мальабсорбция, обусловленная внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы (ВНПЖ) вследствие замещения функционирующей ткани опухолью.

Синдром анорексии-кахексии и саркопении при распространенном РПЖ

Анорексия при злокачественных новообразованиях первично вызывается изменением нейроэндокринной регуляции аппетита в центральной нервной системе под воздействием цитокинов, продуцируемых в рамках иммунного ответа на опухоль (интерлейкин-1, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли-α) [23]. Эти же медиаторы стимулируют синтез белков острой фазы печени [20, 21], что в свою очередь поддерживает системное воспаление и обуславливает нарушение метаболизма белков, жиров и углеводов [23, 24], становясь причиной состояния, называемого кахексией. Так, проявлениями синдрома анорексии-кахексии становятся слабость и прогрессирующее сокращение количества потребляемой пищи и, как следствие, снижение физической активности и похудание пациента [28]. Нарушение метаболизма макронутриентов на фоне избытка провоспалительных цитокинов и возросшей скорости катаболизма вызывает необратимую потерю мышечной ткани, уменьшение ее массы и силы [29] – саркопению. Важно, что саркопения может встречаться и у больных со стабильной массой тела, когда потеря веса

маскируется задержкой жидкости, и у больных с высоким ИМТ – при саркопеническом ожирении, что делает особенно сложной ее диагностику [24, 30].

Доказано, что у больных раком поджелудочной железы при кахексии (HR смертельного исхода 4.9 vs 2.4, $p < 0.001$) [31] и саркопении (HR 2.07; 95% ДИ 1.23–3.50; $P=0.006$) [32] ниже общая выживаемость.

Саркопения ухудшает ответ на лечение: в одной из работ было продемонстрировано, что время до прогрессирования составило 3,0 и 6,1 месяцев при диагностированной саркопении и без нее соответственно (HR, 1.67; 95% CI, 1.03–2.71; $p=0.032$) [33]. Отрицательное влияние кахексии и саркопении на результаты лечения были также описаны в ряде опубликованных исследований и систематическом обзоре [4, 34–40].

Для оценки выраженности анорексии-кахексии и прогноза влияния воспаления используются подшкала функциональной оценки анорексии-кахексии FААСТ-А/СS, состоящая из 12 пунктов [41], и прогностическая шкала Глазго (GPS; модифицированная шкала Глазго, mGPS) [42].

Масса тела при распространенном РПЖ

Наиболее грубым, но одновременно самым легко диагностируемым симптомом мальнутриции у больных РПЖ становится снижение массы тела [4]. Похудание отмечают до 80% пациентов [6, 43–45], причем более трети из них теряют свыше 10% от массы тела до выявления образования [22, 46–48].

Показано, что у пациентов со стабильным весом и составом тела и более высоким потреблением калорий лучший прогноз [49], в том числе более высокая выживаемость (медиана 50 vs. 32 дня при высоком/низком потреблении калорий, $p=0.02$) [50] и качество жизни [34, 43, 46].

Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы при распространенном РПЖ

Отличительным компонентом мальнутриции при РПЖ становятся развивающиеся помимо раковой анорексии и кахексии органическое поражение поджелудочной железы и ее экзокринная недостаточность [51–53]. Клинически выраженный дефицит

ферментов ввиду замещения паренхимы поджелудочной железы опухолевой тканью становится доступным диагностике при потере до 90% функционально активной ткани [54]. ВПЖ манифестирует стеатореей, вздутием и урчанием в животе, иногда – болевым

абдоминальным синдромом, а похудение становится поздним симптомом ВНПЖ и может наблюдаться в отсутствие диспепсических симптомов [55–57].

ВНПЖ представляется определяющим фактором при распространенном РПЖ. По разным данным, частота встречаемости ВНПЖ у таких пациентов составляет 50–100% [58–60]. Тяжелая

степень ВНПЖ, диагностированная по уровню фекальной эластазы-1, в наблюдательном исследовании оказалась связана с меньшей выживаемостью при распространенном РПЖ (фекальная эластаза-1 ≤ 20 мкг/г (HR 1,59 $P=0,023$)) наравне с наличием метастазов, анемией и гипоальбуминемией при мультивариантом анализе [59].

Способы коррекции нутритивного статуса при распространенном РПЖ

Заместительная ферментная терапия

Стандартным лечением ВНПЖ является заместительная ферментная терапия (ЗФТ) [61]. На фоне приема ЗФТ пациенты с распространенным РПЖ значимо набирают вес (группа ЗФТ +1,2%, группа плацебо –3,7%, средняя разница – 4,9% от массы тела; 95% ДИ 0,9–8,9, $p=0,02$) [62], а также в наблюдательных исследованиях показывают более высокую выживаемость по сравнению с пациентами, не получающими лечения [58, 63, 64]. Стандартизация доз в клинических исследованиях

не проводилась, однако в ряде международных согласительных документов прослеживается общая тенденция – 20000–50000 Ед липазы на основной прием пищи и половина этой дозы в перекусы [65–68]. Большую проблему в рассматриваемой группе представляет тот факт, что даже при наличии ВНПЖ-ассоциированной симптоматики ЗФТ получает меньшинство пациентов (21%) [64, 69], хотя доказано ее положительное влияние на прогноз лечения заболевания.

Энтеральная нутритивная поддержка

Наиболее вероятно, что больной РПЖ на распространенной стадии и сопутствующей кахексии не будет получать достаточное количество энергии с пищей. К сожалению, оценка нутритивного риска и нутритивная поддержка часто остаются в стороне от лечебного плана пациентов с распространенным РПЖ [70, 71]. В этой связи крайне важно рекомендовать пациентам употреблять большее количество калорий путем изменения диеты или добавления энтеральных смесей для дополнительного перорального питания [29].

Так, в рандомизированном исследовании было показано, что наблюдение специалистом по питанию в комбинации с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, физическими упражнениями и пероральными смесями для дополнительного питания позволили остановить прогрессивное снижение массы тела у пациентов даже с учетом только 48% приверженности приему смесей (масса тела: $+1.29\% \pm 3.42$ в экспериментальной группе, $-3.19\% \pm 3.67$ в контрольной группе; $P < 0,001$) [72].

Парентеральная нутритивная поддержка

Для пациентов с нарушением глотания или испытывающим трудности с приемом пищи различного генеза единственной опцией остается парентеральное питание. Однако этот способ сопряжен с рядом нежелательных явлений, как, например, аллергические реакции в месте введения препаратов, и обладает рядом недостатков, среди которых отсутствие стимуляции моторики кишечника из-за прямой инфузии нутриентов в кровяное

русло, риск развития инфекционных осложнений и индукция гипергликемии [73]. Парентеральная нутритивная поддержка показала свою эффективность у больных рРПЖ в виде увеличения фазового угла по данным биоимпедансометрии ($с 3,6 [2,3–5,1]$ до $3,9 [2,2–5,1]$) [74], качества жизни и аппетита ($p < 0,001$, $p = 0,004$, соответственно) [75] и массы тела ($+2,7$ кг; 95% доверительный интервал: 0,71–4,76, $p < 0,01$) [76].

Эйкозапентаеновая и докозагексаеновая кислоты

В рамках коррекции кахексии и нутритивного статуса у больных рРПЖ предпринимался ряд попыток. С учетом малого ответа похудения таких пациентов на различные традиционные биологически активные добавки, была выдвинута теория о возможном пути лечения мальнутриции путем воздействия на воспалительный ответ организма [77]. Так, было установлено, что одними из таких агентов могут быть эйкозапентаеновая (ЕРА) и докозагексаеновая (ДНА) кислоты – был продемонстрирован их подавляющий эффект на эндотоксин-индуцированный синтез

интерлейкина-1, интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли- α мононуклеарами периферической крови [78, 79]. В ряде исследований на фоне приема ЕРА и ДНА в качестве моно-препарата или в составе препарата нутритивной поддержки пациенты со злокачественными новообразованиями различных локализаций набирали вес [80–82], у них наблюдался прирост скелетной мышечной ткани ($p = 0,006$ на 28 день, $p = 0,02$ на 56 день по сравнению с началом исследования) [83], увеличивались выживаемость без прогрессии [84, 85] и общая выживаемость [84, 86, 87].

Аминокислоты

β -гидрокси- β -метилбутират (НМВ), метаболит лейцина, как глутамин и аргинин, влияет на процесс

потери мышечной ткани при раковой кахексии. В мышечных трубках мышей было продемонстри-

ровано подавляющее воздействие НМВ на распад белков, вызванный фактором, индуцирующим протеолиз [88]. В клинических исследованиях раковых больных на фоне приема аминокислотного препарата с НМВ было также показано увеличение массы тела за счет безжировой массы ($1,12 \pm 0,68$ кг; $P = 0,02$) [89], а также показателей красной крови ($p < 0,05$) [90]. Однако даже эти результаты стоит рассматривать

осторожно, так как в работах сообщено о высокой доле выбывших из исследований (до 60–80% участников). Еще большее количество не завершивших исследование контролей говорит о сомнительной связи результатов с проводимой интервенцией [89–91]. Среди причин выхода из исследований сообщалось о гастроинтестинальных симптомах, снижении аппетита, отказе от продолжения лечения.

Аминокислоты с разветвленной цепью

Предполагалось, что аминокислоты с разветвленной цепью (ВСАА), например, лейцин и валин, могут уравнивать катаболизм белков при раковой кахексии. У мышей с ожирением добавление лейцина вызвало ускоренный рост опухоли ПЖ на фоне подавления клиренса глюкозы. Такой эффект объяснялся большим количеством глюкозы в кровотоке, доступным для новообразования [92]. И хотя в клинических исследованиях у пациентов

на полном парентеральном питании, обогащенном ВСАА, отмечалось более интенсивное усвоение белков вкупе с ростом синтеза альбумина [93], нельзя не учитывать возможность ятрогенного ускорения роста опухоли на фоне лейцина, продемонстрированную в исследованиях на мышцах [92], в связи с чем необходимы дальнейшие исследования безопасности и эффективности такого метода *in vivo*.

Л-карнитин

Л-карнитин необходим для транспорта жирных кислот в митохондрию для β -окисления, поэтому его дефицит может быть причиной нарушения использования длинноцепочечных жирных кислот как источника энергии. Существуют данные, свидетельствующие о корреляции степени дефицита Л-карнитина и выраженности симптомов при кахексии [94]. В одних исследованиях при приеме Л-карнитина пациенты с экстрапанкреатическими злокачественными новообразованиями отмечали уменьшение слабости [95–97], улучшение качества сна [95, 96], у них также наблюдался рост массы тела [98], тощей массы [97] и аппетита [95]. В других работах такого эффекта не было зарегистрировано,

вероятно, ввиду более распространенного злокачественного процесса [99], меньшей дозы Л-карнитина [99, 100] и того факта, что около трети пациентов не завершили участие в исследовании и доказанный дефицит Л-карнитина имел место только у 30% [100].

У пациентов с распространенным РПЖ в рандомизированном исследовании при приеме 4 г в день Л-карнитина рос вес ($+3,4 \pm 1,4\%$ vs. $-1,5 \pm 1,4\%$; $p < 0,05$), активная клеточная масса и жировая масса ($p < 0,013$ и $p < 0,041$ соответственно) и снижалась интенсивность гастроинтестинальных симптомов ($-0,35$ vs. $0,78$; $p < 0,033$), однако не было зарегистрировано влияния на слабость, койко-день и выживаемость [98].

Заключение

Коррекция внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, консультация и/или наблюдение специалиста по питанию и нутритивная поддержка в широком смысле слова должны быть первыми шагами в лечении нутритивной недоста-

точности при распространенном раке поджелудочной железы. И хотя в лечении раковой кахексии и мальнутриции остаются серые зоны, показавшие свою эффективность интервенции должны применяться в лечебном плане этой группы пациентов.

Литература | References

1. Kamisawa T., Wood L. D., Itoi T., Takaori K. Pancreatic cancer. *Lancet*. 2016 Jul 2;388(10039):73–85. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00141-0.
2. Rawla P., Sunkara T., Gaduputi V. Epidemiology of Pancreatic Cancer: Global Trends, Etiology and Risk Factors. *World J Oncol*. 2019 Feb;10(1):10–27. doi: 10.14740/wjon1166.
3. Pancreatic Cancer: Statistics. Cancer.Net n.d. <https://www.cancer.net/cancer-types/pancreatic-cancer/statistics> (accessed June 29, 2020).
4. Gärtner S., Krüger J., Aghdassi A. A., Steveling A., Simon P., Lerch M. M., et al. Nutrition in Pancreatic Cancer: A Review. *Gastrointest Tumors*. 2016 May;2(4):195–202. doi: 10.1159/000442873.
5. Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation “Malnutrition (malnutrition) in elderly and senile patients.” 2020. (in Russ.)
6. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ “Недостаточность питания (мальнутриция) у пациентов пожилого и старческого возраста.” 2020.
7. Bozzetti F., Arends J., Lundholm K., Micklewright A., Zurcher G., Muscaritoli M.; ESPEN. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Non-surgical oncology. *Clin Nutr*. 2009 Aug;28(4):445–54. doi: 10.1016/j.clnu.2009.04.011.
8. Palesty J. A., Dudrick S. J. What we have learned about cachexia in gastrointestinal cancer. *Dig Dis*. 2003;21(3):198–213. doi: 10.1159/000073337.
9. Cederholm T., Bosaeus I., Barazzoni R., Bauer J., Van Gossum A., Klek S., et al. Diagnostic criteria for malnutrition – An ESPEN Consensus Statement. *Clin Nutr*. 2015 Jun;34(3):335–40. doi: 10.1016/j.clnu.2015.03.001.
10. Bharadwaj S., Ginoya S., Tandon P., Gohel T. D., Guirguis J., Vallabh H., et al. Malnutrition: Laboratory markers vs nutritional assessment. *Gastroenterol Rep*

- (Oxf). 2016 Nov;4(4):272–280. doi: 10.1093/gastro/gow013.
10. Ferguson M., Capra S., Bauer J., Banks M. Development of a valid and reliable malnutrition screening tool for adult acute hospital patients. *Nutrition*. 1999 Jun;15(6):458–64. doi: 10.1016/s0899-9007(99)00084-2.
11. Guigoz Y., Vellas B., Garry P.J. Mini nutritional assessment: A practical assessment tool for grading the nutritional state of elderly patients. *Facts, Research in Gerontology*. 1994;15–59.
12. Rubenstein L.Z., Harker J. O., Salvà A., Guigoz Y., Vellas B. Screening for undernutrition in geriatric practice: Developing the Short-Form Mini-Nutritional Assessment (MNA-SF). *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001 Jun;56(6): M366–72. doi: 10.1093/gerona/56.6.m366.
13. Elia M. Screening for malnutrition: a multidisciplinary responsibility. Development and use of the 'Malnutrition Universal Screening Tool' ('MUST') for adults. 2003.
14. Detsky A., McLaughlin Baker J., Johnston N., Whittaker S., Mendelson R., et al. What is subjective global assessment of nutritional status? *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1987 Jan-Feb;11(1):8–13. doi: 10.1177/014860718701100108.
15. Ottery F. Scored Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA). 2005.
16. Buzby G.P., Mullen J.L., Matthews D.C., Hobbs C.L., Rosato E. F. Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery. *Am J Surg*. 1980 Jan;139(1):160–7. doi: 10.1016/0002-9610(80)90246-9.
17. Ignacio De Ulíbarri J, González-Madroño A, De Villar NGP, González P, González B, Mancha A, et al. CONUT: A tool for Controlling Nutritional Status. First validation in a hospital population. *Nutr Hosp*. 2005 Jan-Feb;20(1):38–45. PMID: 15762418.
18. Galizia G., Lieto E., Auricchio A., Cardella F., Mabilia A., Podzemny V., et al. Naples prognostic score, based on nutritional and inflammatory status, is an independent predictor of long-term outcome in patients undergoing surgery for colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2017 Dec;60(12):1273–1284. doi: 10.1097/DCR.0000000000000961.
19. Kondrup J., Ramussen H. H., Hamberg O., Stanga Z.; Ad Hoc ESPEN Working Group. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clin Nutr*. 2003 Jun;22(3):321–36. doi: 10.1016/s0261-5614(02)00214-5.
20. Gianotti L., Besselink M. G., Sandini M., Hackert T., Conlon K., Gerritsen A., et al. Nutritional support and therapy in pancreatic surgery: A position paper of the International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*. 2018 Nov;164(5):1035–1048. doi: 10.1016/j.surg.2018.05.040.
21. White J.V., Guenter P., Jensen G., Malone A., Schofield M. Consensus Statement of the Academy of Nutrition and Dietetics/American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: Characteristics Recommended for the Identification and Documentation of Adult Malnutrition (Undernutrition). *J Acad Nutr Diet*. 2012 May;112(5):730–8. doi: 10.1016/j.jand.2012.03.012.
22. Ferrucci L.M., Bell D., Thornton J., Black G., McCorkle R., Heimbürger D. C., et al. Nutritional status of patients with locally advanced pancreatic cancer: A pilot study. *Support Care Cancer*. 2011 Nov;19(11):1729–34. doi: 10.1007/s00520-010-1011-x.
23. Patel H.J., Patel B. M. TNF- α and cancer cachexia: Molecular insights and clinical implications. *Life Sci*. 2017 Feb 1;170:56–63. doi: 10.1016/j.lfs.2016.11.033.
24. Ryan A.M., Power D. G., Daly L., Cushen S. J., Ní Bhuachalla E., Prado C. M. Cancer-associated malnutrition, cachexia and sarcopenia: The skeleton in the hospital closet 40 years later. *Proc Nutr Soc*. 2016 May;75(2):199–211. doi: 10.1017/S002966511500419X.
25. Fearon K., Arends J., Baracos V. Understanding the mechanisms and treatment options in cancer cachexia. *Nat Rev Clin Oncol*. 2013 Feb;10(2):90–9. doi: 10.1038/nrclinonc.2012.209.
26. Fukawa T., Yan-Jiang B.C., Min-Wen J.C., Jun-Hao E.T., Huang D., Qian C.-N., et al. Excessive fatty acid oxidation induces muscle atrophy in cancer cachexia. *Nat Med*. 2016 Jun;22(6):666–71. doi: 10.1038/nm.4093.
27. Tsoli M., Robertson G. Cancer cachexia: malignant inflammation, tumorkines, and metabolic mayhem. *Trends Endocrinol Metab*. 2013 Apr;24(4):174–83. doi: 10.1016/j.tem.2012.10.006.
28. Roxburgh C.S.D., McMillan D. C. Cancer and systemic inflammation: Treat the tumour and treat the host. *Br J Cancer*. 2014 Mar 18;110(6):1409–12. doi: 10.1038/bjc.2014.90.
29. Mitchell T., Clarke L., Goldberg A., Bishop K. S. Pancreatic Cancer Cachexia: The Role of Nutritional Interventions. *Healthcare (Basel)*. 2019 Jul 9;7(3):89. doi: 10.3390/healthcare7030089.
30. Gyan E., Raynard B., Durand J.-P., Guily J. L. Saint, Gouy S., Movschin M. L., et al. Malnutrition in Patients With Cancer: Comparison of Perceptions by Patients, Relatives, and Physicians – Results of the NutriCancer2012 Study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2018 Jan;42(1):255–260. doi: 10.1177/0148607116688881.
31. Fearon K., Strasser F., Anker S. D., Bosaeus I., Bruera E., Fainsinger R. L., et al. Definition and classification of cancer cachexia: An international consensus. *Lancet Oncol*. 2011 May;12(5):489–95. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70218-7.
32. Tan B.H., Birdsell L. A., Martin L., Baracos V. E., Fearon K. C. Sarcopenia in an overweight or obese patient is an adverse prognostic factor in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res*. 2009 Nov 15;15(22):6973–9. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1525.
33. Kurita Y., Kobayashi N., Tokuhisa M., et al. Sarcopenia is a reliable prognostic factor in patients with advanced pancreatic cancer receiving FOLFIRINOX chemotherapy. *Pancreatol*. 2019 Jan;19(1):127–135. doi: 10.1016/j.pan.2018.11.001.
34. Ozola Zalite I., Zyklus R., Francisco Gonzalez M., et al. Influence of cachexia and sarcopenia on survival in pancreatic ductal adenocarcinoma: A systematic review. *Pancreatol*. 2015 Jan-Feb;15(1):19–24. doi: 10.1016/j.pan.2014.11.006.
35. Sandini M., Patiño M., Ferrone C. R., Alvarez-Pérez C.A., Honselmann K. C., Paiella S., et al. Association between changes in body composition and neoadjuvant treatment for pancreatic cancer. *JAMA Surg*. 2018 Sep 1;153(9):809–815. doi: 10.1001/jamasurg.2018.0979.
36. Kurita Y., Kobayashi N., Tokuhisa M., Goto A., Kubota K., Endo I., et al. Sarcopenia is a reliable prognostic factor in patients with advanced pancreatic cancer receiving FOLFIRINOX chemotherapy. *Pancreatol*. 2019 Jan;19(1):127–135. doi: 10.1016/j.pan.2018.11.001.
37. Naumann P., Eberlein J., Farnia B., Hackert T., Debus J., Combs S. E. Continued weight loss and sarcopenia predict poor outcomes in locally advanced pancreatic cancer treated with chemoradiation. *Cancers (Basel)*. 2019 May 23;11(5):709. doi: 10.3390/cancers11050709.

38. Cho W.K., Yu J.I., Park H.C., Lim D.H., Kim T.H., Chie E.K. Impact of sarcopenia on survival of pancreatic cancer patients treated with concurrent chemoradiotherapy. *Tumori*. 2021 Jun;107(3):247–253. doi: 10.1177/0300891620937795.
39. Uemura S., Iwashita T., Ichikawa H., et al. The impact of sarcopenia and decrease in skeletal muscle mass in patients with advanced pancreatic cancer during FOLFIRINOX therapy. *Br J Nutr*. 2021 May 28;125(10):1140–1147. doi: 10.1017/S0007114520003463.
40. Salinas-Miranda E., Deniffel D., Dong X., et al. Prognostic value of early changes in CT-measured body composition in patients receiving chemotherapy for unresectable pancreatic cancer. *Eur Radiol*. 2021 Nov;31(11):8662–8670. doi: 10.1007/s00330-021-07899-6.
41. Blauwhoff-Buskermolen S., Ruijgrok C., Ostelo R.W., de Vet H.C.W., Verheul H.M.W., de van der Schueren M.A.E., Langius J.A.E. The assessment of anorexia in patients with cancer: cut-off values for the FFACT-A/CS and the VAS for appetite. *Support Care Cancer*. 2016 Feb;24(2):661–666. doi: 10.1007/s00520-015-2826-2.
42. Imaoka H., Mizuno N., Hara K., et al. Evaluation of Modified Glasgow Prognostic Score for Pancreatic Cancer: A Retrospective Cohort Study. *Pancreas*. 2016 Feb;45(2):211–7. doi: 10.1097/MPA.0000000000000446.
43. Bye A., Jordhøy M.S., Skjegstad G., Ledsaak O., Iversen P.O., Hjermstad M.J. Symptoms in advanced pancreatic cancer are of importance for energy intake. *Support Care Cancer*. 2013 Jan;21(1):219–27. doi: 10.1007/s00520-012-1514-8.
44. Arends J., Bachmann P., Baracos V., et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr*. 2017 Feb;36(1):11–48. doi: 10.1016/j.clnu.2016.07.015.
45. Arends J., Baracos V., Bertz H., et al. ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition. *Clin Nutr*. 2017 Oct;36(5):1187–1196. doi: 10.1016/j.clnu.2017.06.017.
46. Davidson W., Ash S., Capra S., Bauer J.; Cancer Cachexia Study Group. Weight stabilisation is associated with improved survival duration and quality of life in unresectable pancreatic cancer. *Clin Nutr*. 2004 Apr;23(2):239–47. doi: 10.1016/j.clnu.2003.07.001.
47. Andersson R., Dervenis C., Haraldsen P., Leveau P. Nutritional aspects in the management of pancreatic cancer. *Ann Gastroenterol*. 2000;13:221–4.
48. Arends J., Bodoky G., Bozzetti F., et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Non-surgical oncology. *Clin Nutr*. 2006;25:245–59. doi: 10.1016/j.clnu.2006.01.020.
49. Mueller T.C., Burmeister M.A., Bachmann J., Martignoni M.E. Cachexia and pancreatic cancer: are there treatment options? *World J Gastroenterol*. 2014 Jul 28;20(28):9361–73. doi: 10.3748/wjg.v20.i28.9361.
50. Okusaka T., Okada S., Ishii H., Ikeda M., Kosakamoto H., Yoshimori M. Prognosis of advanced pancreatic cancer patients with reference to calorie intake. *Nutr Cancer*. 1998;32(1):55–8. doi: 10.1080/0163589809514717.
51. Blum D., Stene G.B., Solheim T.S., et al. Validation of the Consensus-Definition for Cancer Cachexia and evaluation of a classification model—a study based on data from an international multicentre project (EPCRC-CSA). *Ann Oncol*. 2014 Aug;25(8):1635–42. doi: 10.1093/annonc/mdu086.
52. Vujasinovic M., Valente R., Del Chiaro M., Permert J., Löhr J.M. Pancreatic exocrine insufficiency in pancreatic cancer. *Nutrients*. 2017 Feb 23;9(3):183. doi: 10.3390/nu9030183.
53. Pezzilli R., Caccialanza R., Capurso G., Brunetti O., Milella M., Falconi M. Pancreatic enzyme replacement therapy in pancreatic cancer. *Cancers (Basel)*. 2020 Jan 22;12(2):275. doi: 10.3390/cancers12020275.
54. DiMaggio E.P., Go V.L., Summerskill W.H. Relations between Pancreatic Enzyme Outputs and Malabsorption in Severe Pancreatic Insufficiency. *N Engl J Med*. 1973 Apr 19;288(16):813–5. doi: 10.1056/NEJM197304192881603.
55. Lindkvist B. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. *World J Gastroenterol*. 2013 Nov 14;19(42):7258–66. doi: 10.3748/wjg.v19.i42.7258.
56. Dominguez-Muñoz J.E. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. *Curr Opin Gastroenterol*. 2018 Sep;34(5):349–354. doi: 10.1097/MOG.0000000000000459.
57. Sabater L., Ausania F., Bakker O.J., et al. Evidence-based guidelines for the management of exocrine pancreatic insufficiency after pancreatic surgery. *Ann Surg*. 2016 Dec;264(6):949–958. doi: 10.1097/SLA.0000000000001732.
58. Iglesia D., Avci B., Kiriukova M., Panic N., Bozhychko M., Sandru V., de-Madaria E., Capurso G. Pancreatic exocrine insufficiency and pancreatic enzyme replacement therapy in patients with advanced pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis. *United European Gastroenterol J*. 2020 Nov;8(9):1115–1125. doi: 10.1177/2050640620938987.
59. Partelli S., Frulloni L., Minniti C., et al. Faecal elastase-1 is an independent predictor of survival in advanced pancreatic cancer. *Dig Liver Dis*. 2012 Nov;44(11):945–51. doi: 10.1016/j.dld.2012.05.017.
60. Sikkens E.C., Cahen D.L., de Wit J., Looman C.W., van Eijck C., Bruno M.J. Prospective assessment of the influence of pancreatic cancer resection on exocrine pancreatic function. *Br J Surg*. 2014 Jan;101(2):109–13. doi: 10.1002/bjs.9342.
61. Martín-Pérez E., Domínguez-Muñoz J.E., Botella-Romero F., Cerezo L., Matute Teresa F., Serrano T., Vera R. Multidisciplinary consensus statement on the clinical management of patients with pancreatic cancer. *Clin Transl Oncol*. 2020 Nov;22(11):1963–1975. doi: 10.1007/s12094-020-02350-6.
62. Bruno M.J., Haverkort E.B., Tijssen G.P., Tytgat G.N., van Leeuwen D.J. Placebo controlled trial of enteric coated pancreatin microsphere treatment in patients with unresectable cancer of the pancreatic head region. *Gut*. 1998 Jan;42(1):92–6. doi: 10.1136/gut.42.1.92.
63. Domínguez-Muñoz J.E., Nieto-García L., López-Díaz J., Lariño-Noia J., Abdulkader I., Iglesias-García J. Impact of the treatment of pancreatic exocrine insufficiency on survival of patients with unresectable pancreatic cancer: A retrospective analysis. *BMC Cancer*. 2018 May 5;18(1):534. doi: 10.1186/s12885-018-4439-x.
64. Roberts K.J., Bannister C.A., Schrem H. Enzyme replacement improves survival among patients with pancreatic cancer: Results of a population based study. *Pancreatol*. 2019 Jan;19(1):114–121. doi: 10.1016/j.pan.2018.10.010.
65. Khatkov I.E., Maev I.V., Abdulkhakov S.R., et al. Russian consensus on exo- and endocrine pancreatic insufficiency after surgical treatment. *Ter Arkh*. 2018 Aug 27;90(8):13–26. (Russian) doi: 10.26442/terarkh201890813-26.

Хатьков И.Е., Маев И.В., Абдулхакوف С.Р., Соавт. И. Российский консенсус по экзо- и эндокринной недостаточности поджелудочной железы после хирургического лечения. Терапевтический

- Архив 2017;89:105–13. <https://doi.org/10.26442/terarkh201890813-26>.
66. Hoffmeister A., Mayerle J., Beglinger C., et al. English language version of the S3-consensus guidelines on chronic pancreatitis: Definition, aetiology, diagnostic examinations, medical, endoscopic and surgical management of chronic pancreatitis. *Z Gastroenterol*. 2015 Dec;53(12):1447–95. doi: 10.1055/s-0041-107379.
 67. De-Madaria E., Abad-González A., Aparicio J. R., Aparisi L., Boadas J., Boix E., et al. The Spanish Pancreatic Club's recommendations for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis: Part 2 (treatment). *Pancreatol*. 2013 Jan-Feb;13(1):18–28. doi: 10.1016/j.pan.2012.11.310.
 68. Toouli J., Biankin A. V., Oliver M. R., Pearce C. B., Wilson J. S., Wray N. H. Management of pancreatic exocrine insufficiency: Australasian Pancreatic Club recommendations. *Med J Aust*. 2010 Oct 18;193(8):461–7. doi: 10.5694/j.1326-5377.2010.tb04000.x.
 69. Landers A., Muircroft W., Brown H. Pancreatic enzyme replacement therapy (PERT) for malabsorption in patients with metastatic pancreatic cancer. *BMJ Support Palliat Care*. 2016 Mar;6(1):75–9. doi: 10.1136/bmjspcare-2014-000694.
 70. Caccialanza R., De Lorenzo F., Gianotti L., et al. Nutritional support for cancer patients: still a neglected right? *Support Care Cancer*. 2017 Oct;25(10):3001–3004. doi: 10.1007/s00520-017-3826-1.
 71. Caccialanza R., Lobascio F., Brugnatelli S., Pedrazzoli P. Nutritional support in pancreatic cancer. *Cancer*. 2020 Apr 15;126(8):1810–1811. doi: 10.1002/cncr.32713.
 72. Solheim T.S., Laird B. J.A., Balstad T.R., et al. A randomized phase II feasibility trial of a multimodal intervention for the management of cachexia in lung and pancreatic cancer. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017 Oct;8(5):778–788. doi: 10.1002/jcsm.12201.
 73. Simpson F., Doig G. S. Parenteral vs. enteral nutrition in the critically ill patient: A meta-analysis of trials using the intention to treat principle. *Intensive Care Med*. 2005 Jan;31(1):12–23. doi: 10.1007/s00134-004-2511-2.
 74. Pelzer U., Arnold D., Gövercin M., et al. Parenteral nutrition support for patients with pancreatic cancer. Results of a phase II study. *BMC Cancer*. 2010 Mar 9;10:86. doi: 10.1186/1471-2407-10-86.
 75. Cotogni P., De Carli L., Passera R., et al. Longitudinal study of quality of life in advanced cancer patients on home parenteral nutrition. *Cancer Med*. 2017 Jul;6(7):1799–1806. doi: 10.1002/cam4.1111.
 76. Krüger J., Meffert P. J., Vogt L. J., et al. Early parenteral nutrition in patients with biliopancreatic mass lesions, a prospective, randomized intervention trial. *PLoS One*. 2016 Nov 18;11(11): e0166513. doi: 10.1371/journal.pone.0166513.
 77. McMillan D.C., O'Gorman P., Fearon K. C., McArdle C. S. A pilot study of megestrol acetate and ibuprofen in the treatment of cachexia in gastrointestinal cancer patients. *Br J Cancer*. 1997;76(6):788–90. doi: 10.1038/bjc.1997.463.
 78. Meydani S.N., Lichtenstein A. H., Cornwall S., et al. Immunologic Effects of National Cholesterol Education Panel Step-2 Diets with and without Fish-derived N-3 Fatty Acid Enrichment. *J Clin Invest*. 1993 Jul;92(1):105–13. doi: 10.1172/JCI116537.
 79. Barber M.D., Fearon K. CH., Tisdale M. J., McMillan D.C., Ross J. A. Effect of a fish oil-enriched nutritional supplement on metabolic mediators in patients with pancreatic cancer cachexia. *Nutr Cancer*. 2001;40(2):118–24. doi: 10.1207/S15327914NC402_7.
 80. Wigmore S.J., Ross J. A., Falconer J. S., et al. The effect of polyunsaturated fatty acids on the progress of cachexia in patients with pancreatic cancer. *Nutrition*. 1996 Jan;12(1 Suppl): S27–30. doi: 10.1016/0899-9007(96)90014-3.
 81. Barber M.D., Ross J. A., Voss A. C., Tisdale M. J., Fearon K. CH. The effect of an oral nutritional supplement enriched with fish oil on weight-loss in patients with pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 1999 Sep;81(1):80–6. doi: 10.1038/sj.bjc.6690654.
 82. Werner K., Küllenberg de Gaudry D., Taylor L. A., et al. Dietary supplementation with n-3-fatty acids in patients with pancreatic cancer and cachexia: marine phospholipids versus fish oil – a randomized controlled double-blind trial. *Lipids Health Dis*. 2017 Jun 2;16(1):104. doi: 10.1186/s12944-017-0495-5.
 83. Abe K., Uwagawa T., Haruki K., et al. Effects of ω -3 fatty acid supplementation in patients with bile duct or pancreatic cancer undergoing chemotherapy. *Anticancer Res*. 2018 Apr;38(4):2369–2375. doi: 10.21873/anticancer.
 84. Bounoux P., Hajjaji N., Ferrasson M. N., Giraudeau B., Couet C., Le Floch O. Improving outcome of chemotherapy of metastatic breast cancer by docosahexaenoic acid: A phase II trial. *Br J Cancer*. 2009 Dec 15;101(12):1978–85. doi: 10.1038/sj.bjc.6605441.
 85. Camargo Cde Q., Mocellin M. C., Pastore Silva Jde A., Fabre M. E., Nunes E. A., Trindade E. B. Fish oil supplementation during chemotherapy increases posterior time to tumor progression in colorectal cancer. *Nutr Cancer*. 2016;68(1):70–6. doi: 10.1080/01635581.2016.1115097.
 86. Darwito D., Dharmana E., Riwanto I., et al. Effects of Omega-3 Supplementation on Ki-67 and VEGF Expression Levels and Clinical Outcomes of Locally Advanced Breast Cancer Patients Treated with Neoadjuvant CAF Chemotherapy: A Randomized Controlled Trial Report. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2019 Mar 26;20(3):911–916. doi: 10.31557/APJCP.2019.20.3.911.
 87. Newell M., Mazurak V., Postovit L. M., Field C. J. N-3 long-chain polyunsaturated fatty acids, eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid, and the role of supplementation during cancer treatment: A scoping review of current clinical evidence. *Cancers (Basel)*. 2021 Mar 10;13(6):1206. doi: 10.3390/cancers13061206.
 88. Eley H.L., Russell S. T., Baxter J. H., Mukerji P., Tisdale M. J. Signaling pathways initiated by beta-hydroxy-beta-methylbutyrate to attenuate the depression of protein synthesis in skeletal muscle in response to cachectic stimuli. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007 Oct;293(4): E923–31. doi: 10.1152/ajpendo.00314.2007.
 89. May P.E., Barber A., D'Olimpio J.T., Hourihane A., Abumrad N. N. Reversal of cancer-related wasting using oral supplementation with a combination of β -hydroxy- β -methylbutyrate, arginine, and glutamine. *Am J Surg*. 2002 Apr;183(4):471–9. doi: 10.1016/s0002-9610(02)00823-1.
 90. Rathmacher J.A., Nissen S., Panton L., et al. Supplementation with a Combination of β -Hydroxy- β -Methylbutyrate (HMB), Arginine, and Glutamine Is Safe and Could Improve Hematological Parameters. *JPN J Parenter Enteral Nutr*. 2004 Mar-Apr;28(2):65–75. doi: 10.1177/014860710402800265.
 91. Berk L., James J., Schwartz A., Hug E., Mahadevan A., Samuels M., Kachnic L.; RTOG. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a beta-hydroxyl beta-methyl butyrate, glutamine, and arginine mixture for the treatment of cancer cachexia (RTOG 0122). *Support Care Cancer*. 2008 Oct;16(10):1179–88. doi: 10.1007/s00520-008-0403-7.

92. Liu K.A., Lashinger L. M., Rasmussen A. J., Hursting S. D. Leucine supplementation differentially enhances pancreatic cancer growth in lean and overweight mice. *Cancer Metab.* 2014 Mar 31;2(1):6. doi: 10.1186/2049-3002-2-6.
93. Hunter D.C., Weintraub M., Blackburn G.L., Bistrian B.R. Branched chain amino acids as the protein component of parenteral nutrition in cancer cachexia. *Br J Surg.* 1989 Feb;76(2):149-53. doi: 10.1002/bjs.1800760215.
94. Szeffel J., Kruszewski W.J., Ciesielski M., et al. L-carnitine and cancer cachexia. I. L-carnitine distribution and metabolic disorders in cancer cachexia. *Oncol Rep.* 2012 Jul;28(1):319-23. doi: 10.3892/or.2012.1804.
95. Cruciani R.A., Dvorkin E., Homel P., et al. L-carnitine supplementation for the treatment of fatigue and depressed mood in cancer patients with carnitine deficiency: a preliminary analysis. *Ann N Y Acad Sci.* 2004 Nov;1033:168-76. doi: 10.1196/annals.1320.016.
96. Cruciani R.A., Dvorkin E., Homel P., et al. Safety, Tolerability and Symptom Outcomes Associated with L-Carnitine Supplementation in Patients with Cancer, Fatigue, and Carnitine Deficiency: A Phase I/II Study. *J Pain Symptom Manage.* 2006 Dec;32(6):551-9. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2006.09.001.
97. Gramignano G., Lusso M.R., 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 Feb;22(2):136-45. doi: 10.1016/j.nut.2005.06.003.
98. Kraft M., Kraft K., Gärtner S., et al. L-Carnitine-supplementation in advanced pancreatic cancer (CARPAN) – A randomized multicentre trial. *Nutr J.* 2012 Jul 23;11:52. doi: 10.1186/1475-2891-11-52.
99. Cruciani R.A., Dvorkin E., Homel P., Culliney B., Malamud S., Lapin J., et al. L-Carnitine Supplementation in Patients with Advanced Cancer and Carnitine Deficiency: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *J Pain Symptom Manage.* 2009 Apr;37(4):622-31. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2008.03.021.
100. Cruciani R.A., Zhang J. J., Manola J., Cella D., Ansari B., Fisch M. J. L-carnitine supplementation for the management of fatigue in patients with cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol.* 2012 Nov 1;30(31):3864-9. doi: 10.1200/JCO.2011.40.2180.