

**Efeito dos Suplementos Nutricionais
Orais nos níveis séricos de albumina
e na tolerância e toxicidade
relacionada com os tratamentos
oncológicos**

***Effect of Oral Nutritional Supplements
on serum albumin levels and on
treatment-related tolerance and
toxicity***

Beatriz de Moura Morais Ferreira Aires

ORIENTADO POR: Teresa M S Themudo

REVISÃO TEMÁTICA

I.º CICLO EM CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO | UNIDADE CURRICULAR ESTÁGIO

FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO DA UNIVERSIDADE DO PORTO

TC

PORTO, 2022



Resumo

Os doentes oncológicos apresentam, frequentemente, hipoalbuminemia que poderá estar associada a uma menor tolerância e maior toxicidade aos tratamentos. Ao pesquisar por revisões sistemáticas e meta-análises dos últimos 10 anos, pretendeu-se analisar de que forma a otimização do aporte nutricional através dos Suplementos Nutricionais Oraís (SNO) poderá ser útil para estimular a síntese de albumina e contrariar esta tendência. A evidência reúne consenso acerca de que níveis diminuídos de albumina de forma aguda durante os tratamentos refletem uma atividade inflamatória marcada. A monitorização da hipoalbuminemia como marcador inflamatório poderá ser útil na identificação de pacientes que poderão beneficiar de um suporte nutricional adequado, dado o risco de desnutrição associado à inflamação. Os SNO têm vindo a ser associados a uma melhor tolerância ao tratamento, mas os resultados são heterogéneos quanto aos efeitos na sua toxicidade. Contudo, foram encontrados efeitos promissores em aspetos como peso, ingestão energético-proteica, massa muscular e alguns marcadores inflamatórios o que, eventualmente, poderá apresentar vantagens sob os parâmetros explorados. Este tipo de produtos pode causar sintomas gastrointestinais comprometedores da ingestão alimentar que, tal como o seu preço, são aspetos negativos que não devem ser menosprezados.

Ao considerar o uso de SNO em pacientes oncológicos é importante pesar os seus aspetos positivos e negativos, priorizando um acompanhamento alimentar individualizado com vista ao aumento da eficácia dos tratamentos associado à melhor qualidade de vida para o doente.

Palavras-chave: Albumina, tratamento oncológicos, suplementos nutricionais orais

Abstract

Cancer patients often develop hypoalbuminemia, which may be associated with lower tolerance and greater toxicity to treatments. By searching for systematic reviews and meta-analyses of the last 10 years, it was intended to analyze how the optimization of nutritional support through Oral Nutritional Supplements (ONS) could be useful to stimulate albumin synthesis and counter this trend. Evidence gathers consensus that acutely decreased levels of albumin during treatments reflect a marked inflammatory activity. Monitoring hypoalbuminemia as an inflammatory marker may be useful to identify patients who may benefit from adequate nutritional support, given the risk of malnutrition associated with inflammation. ONS have been associated with better treatment tolerance, but the results are heterogeneous regarding the effects on their toxicity. However, promising effects were found in aspects such as weight, energy-protein intake, muscle mass and some inflammatory markers, which, eventually, may have advantages in the parameters explored. This type of product can cause gastrointestinal symptoms that compromise food intake, which, like their price, are negative aspects that should not be overlooked. When considering the use of ONS in cancer patients, it is important to weigh its positive and negative aspects, prioritizing individualized food intake monitoring to increase the effectiveness of treatments associated with a better quality of life for the patient.

Keywords: Albumin, cancer treatments, oral nutritional supplements

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

QT - Quimioterapia

RT - Radioterapia

SNO - Suplementos Nutricionais Orais

Sumário

Resumo.....	i
Abstract.....	ii
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos.....	iii
1. Introdução.....	1
2. Metodologia.....	2
3. Desenvolvimento do tema.....	3
3.1. Tratamento oncológico - tolerância e toxicidade.....	3
3.2. Albumina - relevância no paciente oncológico.....	3
3.3. Efeito dos Suplementos Nutricionais Orais.....	4
3.4. Albumina como marcador.....	6
4. Análise Crítica.....	7
5. Conclusões.....	9
Referências.....	11

1. Introdução

Aos dias de hoje, o cancro mantém-se como uma das principais causas de mortalidade, apesar dos avanços no que concerne ao seu diagnóstico e tratamento. Independentemente do tipo de terapia - Cirurgia, Radioterapia (RT) ou sistémica - Quimioterapia (QT), Imunoterapia, Hormonoterapia - e do seu propósito (cura ou estabilização da progressão da doença), o objetivo comum é conceder tempo de vida e com qualidade. Assim sendo, após o diagnóstico é delineado um modelo de tratamento individualizado, considerado como o mais indicado. Contudo, para além das alterações metabólicas próprias da doença, os tratamentos antineoplásicos têm impacto significativo no estado nutricional dos doentes, entre outros aspetos, pela exacerbação do estado inflamatório pré-existente, refletido pelos níveis diminuídos de albumina ^(1, 2). Este estado, decorrente da combinação da doença e resposta individual à doença e ao tratamento, contribui para o desenvolvimento de sintomas com impacto na perda de peso e depleção de massa muscular, que, por sua vez, tem vindo a ser considerado preditor de menor qualidade de vida, do aumento das complicações cirúrgicas e da toxicidade ao tratamento ⁽³⁾. Desta forma, garantir um aporte nutricional adequado em termos energético-proteicos assume especial relevância de forma a promover um balanço nitrogenado positivo, amenizar a perda de massa muscular e, em última instância, contrapor a tendência decrescente dos níveis de albumina, associados a uma menor esperança de vida ⁽²⁾.

Os Suplementos Nutricionais Orais (SNO), produtos concentrados em macro e micronutrientes, têm vindo a ser cada vez mais usados na tentativa de otimizar este aporte nutricional, pelo que poderão ter influência positiva nos níveis séricos

de albumina e, eventualmente, na toxicidade e tolerância aos tratamentos oncológicos.

2. Metodologia

Foi feita uma pesquisa sistemática entre março e junho de 2022, nas bases de dados *Pubmed*, *Scopus* e *Science Direct* por revisões sistemáticas e meta-análises publicadas nos últimos 10 anos. Para a pesquisa foram usados os termos “hypoalbuminemia”, (“hypoalbuminemia” AND “cancer”), (“serum albumin” OR “albumin” AND “cancer”), (“oral nutritional supplements” AND “cancer treatment toxicity” OR “cancer treatment tolerance”), (“high protein oral nutritional supplements” AND “cancer treatment”).

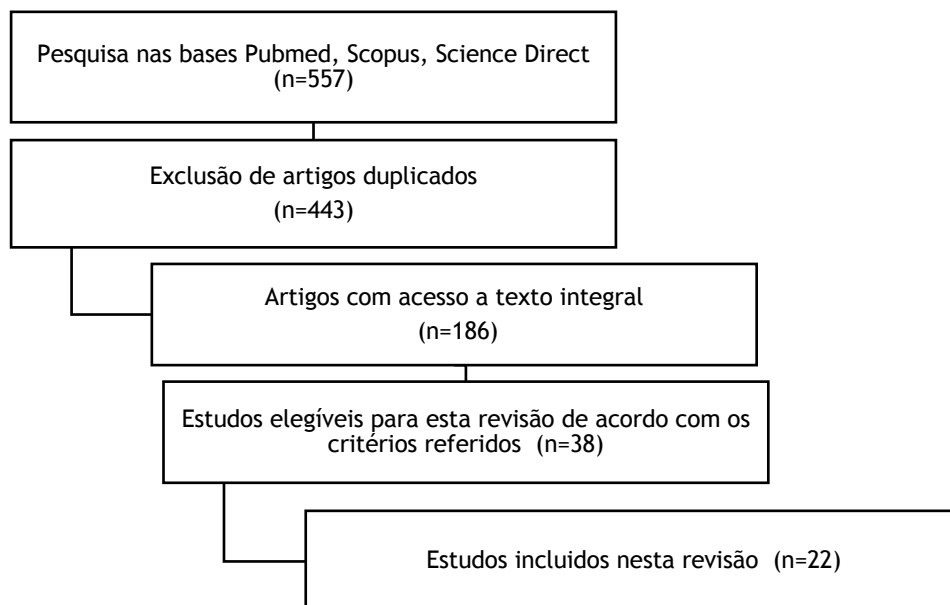


Figura 1 - Fluxograma do processo de seleção de artigos.

3. Desenvolvimento do tema

3.1. Tratamento oncológico - tolerância e toxicidade

No decorrer dos tratamentos oncológicos é comum o desenvolvimento de toxicidade multifatorial evidenciada pelos danos em tecidos saudáveis, com expressão sintomática e que limita o fornecimento das doses adequadas do tratamento previsto - diminuição da tolerância - podendo pôr em causa a sua finalização ⁽⁴⁾. Estes sintomas incluem, entre outros, anorexia, mucosite, náuseas, xerostomia, disfagia e alterações de paladar tendo todos influência negativa na ingestão alimentar. Uma ingestão energético-proteica diminuída está associada a uma maior deterioração do estado nutricional e depleção da massa muscular, determinantes na exacerbação da inflamação e toxicidade associadas aos tratamentos oncológicos ⁽⁵⁾.

Para além disto, relativamente aos tratamentos que envolvem a administração de fármacos, a sua distribuição está dependente da ligação a proteínas do plasma pelo que se questiona a sua influência na eficácia e toxicidade ao tratamento. Dada a sua quantidade plasmática, a albumina é uma proteína com especial relevância neste transporte ⁽⁶⁾.

3.2. Albumina - relevância no paciente oncológico

A albumina é produzida pelos hepatócitos e representa 60% de todas as proteínas presentes no sangue, ainda que a sua maioria não esteja em circulação, mas no espaço intersticial - 35-50g/L.

A sua produção está dependente de um fornecimento adequado de nutrientes, através da ingestão alimentar ou da massa muscular, sendo a sua síntese

aumentada por condições como hipoalbuminemia e diminuída pelo aumento de potássio e de pressão osmótica nos hepatócitos. A sua degradação ocorre maioritariamente no rim e fígado, podendo acontecer em qualquer tecido, fornecendo-lhes aminoácidos.

Para além de responsável pela manutenção da pressão osmótica, transporte de hormonas, vitaminas, fármacos, entre outros compostos, a proteína mais abundante no plasma tem propriedades antioxidantes atuando como *scavenger* de radicais livres em condições inflamatórias, estando também envolvida em processos como a coagulação e cicatrização de feridas ⁽⁷⁾.

Esta biomacromolécula possui boa solubilidade em meio aquoso, biodisponibilidade facilitada, biodegradabilidade, toxicidade reduzida, imunogenicidade mínima e a capacidade de se acumular em tecidos cancerígenos e inflamados ⁽⁸⁾. A conjugação destas características confere-lhe um papel importante, que tem vindo a ser explorado, durante os tratamentos oncológicos que envolvam a distribuição de fármacos. Desta feita, é comum que, quando se dá uma situação de hipoalbuminemia marcada, os tratamentos sejam interrompidos, não possam ser iniciados ou sofram redução da sua administração (QT e RT) dado o aumento de toxicidade e diminuição da tolerância ⁽⁹⁾. Uma das estratégias utilizadas para reverter este estado passa pela tentativa de estimulação da síntese da albumina através do fornecimento adequado de energia e aminoácidos.

3.3. Efeito dos Suplementos Nutricionais Orais

Dada a elevada prevalência de desnutrição e desregulações metabólicas entre os pacientes com cancro, a falta de apoio nutricional poderá limitar a resposta às

terapêuticas pelo que é importante que estes doentes sejam monitorizados de acordo com o seu estado nutricional e lhes seja provisionado suporte nutricional adequado como parte de uma abordagem multidisciplinar ⁽¹⁰⁾.

As recomendações apontam para que os pacientes oncológicos atinjam as 25-30kcal/kg/dia de forma a manter a massa magra e aumentar a produção hepática de proteínas anabólicas ⁽¹⁰⁾. A ingestão proteica deverá, por sua vez, situar-se entre 1.2-1.5g/kg/dia, valores dificilmente atingidos por muitos dos doentes oncológicos por consequência dos sintomas com impacto nutricional que limitam a ingestão alimentar ⁽³⁾.

Ainda que a alimentação tradicional seja a melhor estratégia para atender às necessidades nutricionais, quando a mesma não é possível, é necessário recorrer a outras formas de alimentação, tendo os SNO vindo a revelar-se bastante úteis nestes casos ⁽¹¹⁾. Este tipo de produtos apresenta-se sob diferentes texturas e consistências, compostos por macro e micronutrientes e são considerados nutricionalmente completos se fornecerem macronutrientes em quantidade equilibrada e micronutrientes em quantidade suficiente. Os mais frequentemente prescritos em oncologia são os energéticos (>1.2-2.4kcal/ml) e/ou com elevado teor em proteína (>20% da energia derivado de proteína) reforçados ou não com ácidos gordos ómega-3 ⁽¹²⁾.

Esta variabilidade de fórmulas aliada aos vários tipos de cancro, tratamento e até estados nutricionais dos doentes, torna desafiante determinar a dimensão dos seus efeitos. A evidência aponta para uma melhoria na tolerância ao tratamento e qualidade de vida ⁽¹³⁾. Em doentes com cancro cabeça e pescoço sob tratamento, os SNO demonstraram efeitos benéficos, a curto prazo, na ingestão energética e

proteica, mas resultados inconsistentes no seu estado nutricional ⁽¹⁴⁾, e em doentes com cancro do estômago sujeitos a tratamento cirúrgico, a ingestão de SNO foi associada a uma menor perda de peso pós cirurgia ⁽¹⁵⁾. Ainda que promissoras as descobertas em relação ao peso corporal, apetite, composição corporal e qualidade de vida, não têm sido encontrados efeitos benéficos no que concerne à toxicidade dos tratamentos ⁽¹²⁾ e, à exceção dos estudos que incluem SNO enriquecidos em ómega-3, os níveis de albumina não são monitorizados.

Quanto aos efeitos dos SNO enriquecidos em ómega-3 nos níveis de albumina, os estudos reportam, de forma geral, ausência de diferenças entre os grupos de intervenção com este tipo de SNO e controlos. Da mesma forma, não se verificam diferenças na toxicidade e alterações dos protocolos de tratamento ainda que nestes parâmetros a evidência seja mais heterogénea ^(6, 16, 17). Contudo, têm vindo a ser encontrados efeitos benéficos na massa muscular ⁽⁶⁾, peso corporal, performance durante a QT e alguns parâmetros inflamatórios ^(6, 17).

3.4. Albumina como marcador

Dada a forte associação entre inflamação e a desnutrição, as proteínas viscerais correlacionam-se com o risco de desenvolvimento de consequências adversas. Desta forma, a hipoalbuminemia (níveis séricos de albumina <35g/L) ⁽¹⁸⁾, tornou-se um critério de pior prognóstico, associado a um pior estado nutricional. Porém, na presença de inflamação exacerbada por desnutrição crónica, a albumina sérica diminui, independentemente do estado nutricional subadjacente. A explicação da quebra nos valores desta proteína visceral passa pelo redireccionamento da síntese hepática para as proteínas de fase aguda positivas (Proteína C-Reativa, fibrinogénio, alfa-1-antitripsina) e Fator Necrose Tumoral ⁽¹⁸⁾; pelo aumento da

permeabilidade vascular e redistribuição para o espaço extravascular, promovendo a formação de edemas; pelo aumento do catabolismo nos tecidos e das perdas renais e gastrointestinais ⁽¹⁹⁾.

A detecção de hipoalbuminemia na monitorização dos parâmetros bioquímicos em doentes oncológicos reflete principalmente uma atividade inflamatória aguda exacerbada, que induz uma perda de massa muscular ainda mais acelerada. Assim, a tentativa de otimização do estado nutricional através da ingestão energético-proteica é nesta fase pouco viável, considerando que é necessária a resolução da inflamação subadjacente para que se transite para um estado anabólico ^(18, 19).

Desta forma, ainda que não deva ser considerada como um marcador de estado nutricional, a albumina poderá ser um marcador inflamatório útil no contexto da avaliação nutricional, que visa a identificação de pacientes em risco de desnutrição e que por isso poderão vir a ter piores resultados clínicos, caso o suporte nutricional adequado não lhes seja provisionado. A normalização dos níveis de albumina poderá indicar a resolução de inflamação com eventual diminuição do risco nutricional e a transição para a fase de anabolismo ⁽¹⁹⁾.

Análise Crítica

Os maiores desafios durante os tratamentos oncológicos estão relacionados com o completar dos ciclos planeados nas doses estimadas e com o menor grau de toxicidade. Admitindo o papel da albumina neste tipo de tratamentos, é pertinente que os seus níveis se mantenham relativamente estáveis e em quantidades adequadas para permitir que o transporte de fármacos se dê o mais eficazmente possível, sem comprometer outros tecidos. Do ponto de vista

nutricional tem vindo a ser desaconselhada a monitorização desta proteína como marcador de estado nutricional ⁽²⁰⁾, contudo, uma vez que os níveis de albumina estão altamente dependentes da resposta inflamatória causada pelo cancro e exacerbada pelos tratamentos, o seu papel como marcador inflamatório tem vindo a ganhar relevância ⁽²⁰⁾.

Desta feita, o consumo de SNO com a finalidade específica de otimizar a ingestão nutricional para aumento dos níveis de albumina em situações de inflamação exacerbada será pouco relevante, mas poderá ter o seu papel na otimização do estado nutricional.

Considerando os efeitos anti-inflamatórios dos ácidos gordos ómega-3 ⁽¹⁶⁾, colocou-se a hipótese de que os SNO enriquecidos nestes compostos pudessem ter um papel na atenuação da inflamação, contrariando a hipoalbuminemia, o que, porém, não se tem verificado ^(6, 16, 17).

Ainda que reconhecido o estado de inflamação crónico, provocado pelo cancro, e que os níveis de albumina estarão sempre dependentes desta resposta, é relevante garantir que estejam reunidas as condições que, teoricamente, resultarão na maximização da síntese desta proteína visceral e, eventualmente, mitiguem a degradação da massa muscular, que, por sua vez, tem vindo a ser associada a piores resultados clínicos e aumento da toxicidade aos tratamentos ^(5, 21, 22). Ainda que a evidência seja escassa e os resultados heterogéneos, os SNO (incluindo os enriquecidos em ómega-3) poderão ter efeitos benéficos na ingestão energético-proteica e, conseqüentemente, no estado nutricional, permitindo uma melhor tolerância ao tratamento e menor ocorrência de sintomas associados à toxicidade. Sendo a síntese de albumina promovida, entre outros aspetos, pelo fornecimento adequado de energia e proteínas, tem vindo a ser explorada de que forma os SNO

enriquecidos em proteína possam potencializar estes valores. Ainda que raros e com limitações, nomeadamente a não monitorização dos macronutrientes e energia provenientes da dieta geral, um estudo demonstrou que este tipo de SNO contribuía para a manutenção da massa muscular e níveis de albumina em mulheres sujeitas a QT pós cirurgia ⁽²³⁾. Outro estudo realizado em doentes pré-caquéticos obteve resultados promissores na diminuição de inflamação e aumento de níveis de albumina ainda que com algumas reservas acerca dos seus efeitos na toxicidade em pacientes sujeitos a QT ⁽²⁴⁾. Dado o tipo de estudo e as limitações apresentadas, estes resultados devem ser tidos em conta com algumas reservas. Outro aspeto importante a ressaltar acerca da toma de SNO é que, por vezes, os pacientes reportam sintomas gastrointestinais, comprometedores da ingestão alimentar, e que devem ser tidos em consideração como possíveis efeitos negativos do seu uso.

Alguns estudos que avaliam a eficácia dos SNO em vários parâmetros comparam a intervenção com SNO com ou sem aconselhamento nutricional ou aconselhamento nutricional com ou sem intervenção com SNO, e os resultados têm apontado para pequenas ou nenhuma diferenças na maioria dos parâmetros, o que levanta questões acerca da plausibilidade do uso generalizado destes produtos considerando também o seu valor económico ⁽¹⁴⁾.

4. Conclusões

Os níveis diminuídos de albumina refletem, principalmente, uma atividade inflamatória exacerbada que dificilmente será contrariada através da ingestão alimentar ou de SNO. Ainda que exista uma lacuna na evidência que clarifique o

papel dos SNO nos parâmetros de tolerância e toxicidade aos tratamentos, têm-se verificado efeitos benéficos, em diversos contextos de tratamento e tipos de cancro, em parâmetros como o peso corporal, massa muscular e marcadores inflamatórios que, eventualmente, poderão ter algum impacto numa melhor resposta ao tratamento. O tipo de SNO é relevante quando se avaliam estes efeitos, sendo que os mais promissores aparentam ser os enriquecidos em ómega-3 e, de acordo com estudos recentes, mas escassos, os enriquecidos em proteína. Ainda que o tipo de SNO mais indicado nestas situações permaneça objeto de estudo, a percepção de que é necessário um acompanhamento nutricional constante nestes doentes tem vindo a reunir consenso entre os especialistas.

Desta forma, é relevante que os doentes oncológicos tenham um acompanhamento nutricional adequado à sua situação clínica e sintomatologia, sendo que, em caso de hipoalbuminemia é necessário tratar a inflamação de base para que do ponto de vista nutricional se transite para um estado anabólico, que permita uma melhor tolerância aos tratamentos e redução de episódios de toxicidade.

Referências

1. Kim JM, Sung MK. The Efficacy of Oral Nutritional Intervention in Malnourished Cancer Patients: a Systemic Review. *Clin Nutr Res.* 2016; 5(4):219-36.
2. Soeters PB, Wolfe RR, Shenkin A. Hypoalbuminemia: Pathogenesis and Clinical Significance. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2019; 43(2):181-93.
3. Ravasco P. Nutrition in Cancer Patients. *J Clin Med.* 2019; 8(8)
4. Laviano A, Molino A, Rossi Fanelli F. Cancer-treatment toxicity: can nutrition help? *Nat Rev Clin Oncol.* 2012; 9(10)
5. Bozzetti F. Forcing the vicious circle: sarcopenia increases toxicity, decreases response to chemotherapy and worsens with chemotherapy. *Ann Oncol.* 2017; 28(9):2107-18.
6. de van der Schueren MAE, Laviano A, Blanchard H, Jourdan M, Arends J, Baracos VE. Systematic review and meta-analysis of the evidence for oral nutritional intervention on nutritional and clinical outcomes during chemo(radio)therapy: current evidence and guidance for design of future trials. *Ann Oncol.* 2018; 29(5):1141-53.
7. Spada A, Emami J, Tuszynski JA, Lavasanifar A. The Uniqueness of Albumin as a Carrier in Nanodrug Delivery. *Mol Pharm.* 2021; 18(5):1862-94.
8. Zhang Y, Sun T, Jiang C. Biomacromolecules as carriers in drug delivery and tissue engineering. *Acta Pharm Sin B.* 2018; 8(1):34-50.
9. Yu L, Hua Z, Luo X, Zhao T, Liu Y. Systematic interaction of plasma albumin with the efficacy of chemotherapeutic drugs. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* 2022; 1877(1):188655.
10. Yalcin S, Gumus M, Oksuzoglu B, Ozdemir F, Evrensel T, Sarioglu AA, et al. Nutritional Aspect of Cancer Care in Medical Oncology Patients [Review]. *Clinical Therapeutics.* 2019; 41(11):2382-96.
11. Galaniha L, McClements D, Nolden A. Opportunities to improve oral nutritional supplements for managing malnutrition in cancer patients: A food design approach. *Trends in Food Science & Technology.* 2020; 102
12. de van der Schueren MAE. Use and effects of oral nutritional supplements in patients with cancer. *Nutrition.* 2019; 67-68:110550.
13. Mello AT, Borges DS, de Lima LP, Pessini J, Kammer PV, Trindade E. Effect of oral nutritional supplements with or without nutritional counselling on mortality, treatment tolerance and quality of life in head-and-neck cancer patients receiving (chemo)radiotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr.* 2021; 125(5):530-47.
14. Langius JA, Zandbergen MC, Eerenstein SE, van Tulder MW, Leemans CR, Kramer MH, et al. Effect of nutritional interventions on nutritional status, quality of life and mortality in patients with head and neck cancer receiving (chemo)radiotherapy: a systematic review. *Clin Nutr.* 2013; 32(5):671-8.
15. Rinninella E, Cintoni M, Raoul P, Pozzo C, Strippoli A, Bria E, et al. Effects of nutritional interventions on nutritional status in patients with gastric cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr ESPEN.* 2020; 38:28-42.
16. de Castro GS, Andrade MF, Pinto FCS, Faiad JZ, Seelaender M. Omega-3 Fatty Acid Supplementation and Its Impact on Systemic Inflammation and Body

Weight in Patients With Cancer Cachexia-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Nutr.* 2021; 8:797513.

17. Wang Y, Liu R, Chang M, Wei W, Guo Y, Jin Q, et al. Does omega-3 PUFA-enriched oral nutritional intervention benefit cancer patients receiving chemo (radio) therapy? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [Review]. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition.* 2021

18. Kim S, McClave SA, Martindale RG, Miller KR, Hurt RT. Hypoalbuminemia and Clinical Outcomes: What is the Mechanism behind the Relationship? *Am Surg.* 2017; 83(11):1220-27.

19. Evans DC, Corkins MR, Malone A, Miller S, Mogensen KM, Guenter P, et al. The Use of Visceral Proteins as Nutrition Markers: An ASPEN Position Paper. *Nutr Clin Pract.* 2021; 36(1):22-28.

20. Nazha B, Moussaly E, Zaarour M, Weerasinghe C, Azab B. Hypoalbuminemia in colorectal cancer prognosis: Nutritional marker or inflammatory surrogate? *World J Gastrointest Surg.* 2015; 7(12):370-7.

21. Laviano A, Molino A, Fanelli FR. Cancer-treatment toxicity: can nutrition help? *Nature Reviews Clinical Oncology.* 2012; 9(10):605-05.

22. Bozzetti F. Chemotherapy-Induced Sarcopenia. *Curr Treat Options Oncol.* 2020; 21(1):7.

23. Grupańska J, Budzyń M, Maćkowiak K, Brzeziński JJ, Kyler W, Leporowska E, et al. Beneficial Effects of Oral Nutritional Supplements on Body Composition and Biochemical Parameters in Women with Breast Cancer Undergoing Postoperative Chemotherapy: A Propensity Score Matching Analysis. *Nutrients.* 2021; 13(10):3549.

24. Ziętańska M, Krawczyk-Lipiec J, Kraj L, Zaucha R, Małgorzewicz S. Chemotherapy-Related Toxicity, Nutritional Status and Quality of Life in Precachectic Oncologic Patients with, or without, High Protein Nutritional Support. A Prospective, Randomized Study. *Nutrients.* 2017; 9(10):1108.

