

# ALI LAHKO S PREHRANSKIMI UKREPI VPLIVAMO NA IZIDE IMUNOTERAPIJE RAKA?

## CAN DIETARY INTERVENTIONS AFFECT CANCER IMMUNOTHERAPY OUTCOMES?

AVTORJA / AUTHORS:

asist. Anže Vasle, mag. farm., spec.<sup>1</sup>  
asist. Eva Podgoršek, mag. farm.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Onkološki inštitut Ljubljana,  
Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

<sup>2</sup> Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,  
Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana

Oba avtorja sta enakovredno prispevala  
k nastanku članka.

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:  
E-mail: [avasle@onko-i.si](mailto:avasle@onko-i.si)



### POVZETEK

Klinična prehrana je stroka, ki se ukvarja s preprečevanjem, diagnosticiranjem in obravnavo prehranskih ter presnovnih stanj. Onkološki bolniki so izrazito ogroženi za razvoj podhranjenosti, kaheksije in sarkopenije. Te motnje prehranjenosti vodijo v slabše klinične izide zdravljenja raka, vključno z imunoterapijo z zaviralci imunskih kontrolnih točk. Prehranjenost na izide zdravljenja z zaviralci imunskih kontrolnih točk vpliva preko različnih mehanizmov, med drugim preko vpliva na črevesno mikrobioto. Večja raznolikost in prisotnost določenih bakterijskih vrst sta pri bolnikih povezana z boljšimi izidi, zato modulacija črevesne mikrobiote predstavlja potencialno strategijo za izboljšanje izidov zdravljenja z zaviralci imunskih kontrolnih točk. Raziskave kažejo predvsem ugoden vpliv zadostnega vnosa prehranskih vlaknin. Za rutinsko uporabo komercialno dostopnih probiotičnih izdelkov pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci imunskih kontrolnih točk, trenutno ni dovolj dokazov o klinični koristi. Sistematična, pravočasna in individualizirana prehranska obravnava onkoloških bolnikov pomembno prispeva k varnosti in učinkovitosti onkološkega zdravljenja.

### KLJUČNE BESEDE:

črevesna mikrobiota, imunoterapija z zaviralci imunskih kontrolnih točk, klinična prehrana, prehranska obravnava onkoloških bolnikov, probiotiki

### ABSTRACT

Clinical nutrition deals with prevention, diagnosis and management of nutritional and metabolic changes. Cancer patients are at high risk of malnutrition, cachexia, and sarcopenia. These disorders are linked to poorer clinical outcomes in cancer treatment, including immunotherapy with immune checkpoint inhibitors. Nutrition influences the outcomes of immune checkpoint inhibitors treatment through various mechanisms, including its effect on the gut microbiota. Greater microbial diversity and the presence of certain bacterial species are associated with better outcomes in patients, therefore modulation of the gut microbiota represents a potential strategy to enhance immune checkpoint inhibitors efficacy. Clinical studies show a particularly beneficial effect of adequate dietary fibre intake.

There is currently insufficient evidence of clinical benefit for the routine use of commercially available probiotics in patients treated with immune checkpoint inhibitors. Systematic, timely, and individualised nutritional management of cancer patients is essential for optimising both the safety and effectiveness of cancer treatment.

#### KEY WORDS:

clinical nutrition, gut microbiota, immunotherapy with immune checkpoint inhibitors, nutritional management of oncology patients, probiotics

## 1 UVOD

Prehrano človeka delimo na preventivno in klinično prehrano. Preventivna prehrana se ukvarja z vplivom prehrane na varovanje zdravja in preprečevanje ter upočasnjevanje razvoja različnih bolezni, med drugim srčno-žilnih bolezni, debelosti, sladkorne bolezni tipa 2, raka, endemske golšavosti, razvojnih nepravilnosti. Ključna značilnost preventivne prehrane je, da je zasnovana na ugotovitvah epidemioloških raziskav, zato vsebuje priporočila za prehranjevanje na populacijski ravni (1, 2). Klinična prehrana pa je medicinska stroka, ki se ukvarja s preprečevanjem, diagnosticiranjem in obravnavo prehranskih ter presnovnih stanj, ki so povezana z akutnimi in kroničnimi boleznimi, in bolezenskih stanj, ki so povezana s pomanjkanjem ali presežkom energije in/ali posameznih hranil. Klinična prehrana se od preventivne razlikuje v medicinsko naravnanih prehranskih ukrepih, ki so prilagojeni posamezniku (1, 2).

## 2 PREHRANSKE IN PRESNOVNE ZNAČILNOSTI ONKOLOŠKIH BOLNIKOV

Onkološki bolniki so zelo ogroženi za razvoj motenj prehranjenosti in s tem povezanih stanj, predvsem podhranjenosti, sarkopenije in kaheksije. Navedene motnje imajo skupen patogenetski dejavnik – zmanjšan vnos energije in hranil glede na posameznikove presnovne potrebe, do česar lahko pride zaradi osnovne bolezni in/ali onkološkega zdravljenja. Tako rak kot njegovo zdravljenje povzročata

tudi stresne spremembe v presnovi, vključno s kroničnim vnetnim stanjem. Prehranjenost onkoloških bolnikov je odvisna od številnih dejavnikov – od izhodiščnega stanja bolnika, vrste in razširjenosti bolezni, načina zdravljenja, odmerkov in dolžine zdravljenja, kombinacije zdravljenja itd., predvsem pa nanjo vpliva (ne)vključitev v proces prehranske obravnave. Raki z največjo pojavnostjo podhranjenosti in kaheksije so rak želodca, rak trebušne slinavke, rak črevesja, rak grla in pljučni rak (3).

**Podhranjenost**, opredeljena kot neustrezen vnos energije in hranil glede na posameznikove presnovne potrebe, negativno vpliva na številne organske sisteme. Vodi v izgubo nemaščobne mase (predvsem skeletnega mišičja), oslabi delovanje prebavil in s tem absorpcijo hranil, oslabi delovanje srčno-žilnega sistema, kognitivnih funkcij, zmanjša termoregulacijo in celjenje ran ter zavre delovanje imunskega sistema. Podhranjenost pri onkoloških bolnikih se v svoji patofiziologiji prepleta s kaheksijo (2).

**Kaheksija** je zapleten presnovni sindrom ob kronični bolezni s prisotnostjo vnetja, ki se klinično kaže kot nehotna izguba mišične mase brez ali z izgubo maščobnega tkiva. Glavna presnovna značilnost kaheksije je prevlada katabolnih presnovnih procesov nad anabolnimi, kar je še dodatno poudarjeno ob prenizkem energijskem in/ali hranilnem vnosu (2). Diagnostična merila za kaheksijo so prisotnost kronične bolezni, nehotena izguba vsaj 5 % telesne mase v zadnjih 12 mesecih ali manj in prisotnost vsaj 3 od 5 dodatnih meril: zmanjšana mišična moč, utrujenost, anoreksija, znižan indeks puste telesne mase ali patološki izvidi biokemičnih preiskav (porast vnetnih kazalnikov, znižanje albuminov, anemija). Tipičen primer je t. i. rakasta kaheksija, ki je posledica kompleksne interakcije

### KLJUČNA SPOROČILA

- Onkološki bolniki so močno ogroženi za razvoj podhranjenosti, kaheksije in sarkopenije.
- Neustrezno prehransko stanje negativno vpliva na izide vseh sodobnih načinov zdravljenja raka.
- Zadosten vnos prehranskih vlaknin je povezan z boljšimi izidi zdravljenja raka z zaviralci imunskih kontrolnih točk.
- Rutinska uporaba komercialno dostopnih probiotičnih izdelkov ni povezana z boljšimi izidi zdravljenja raka z zaviralci imunskih kontrolnih točk.
- Individualizirana prehranska obravnava onkoloških bolnikov pomembno prispeva k varnosti in učinkovitosti onkološkega zdravljenja.



med tumorjem, gostiteljevim imunskim odzivom in presnovnimi spremembami, predvsem sproščanja provnetnih citokinov in predstavlja posebno podvrsto kaheksije. Definicija rakaste kaheksije se je z razvojem medicine in novimi dognanji klinične prehrane večkrat spremenila. Leta 2011 je bila objavljena mednarodno sprejeta definicija, ki rakasto kaheksijo opredeljuje kot nehotno izgubo vsaj 5 % telesne mase v zadnjih 6 mesecih ali vsako izgubo telesne mase za več kot 2 % pri indeksu telesne mase pod 20 kg/m<sup>2</sup> ob prisotnosti raka (4, 5).

**Sarkopenija** je sindrom napredujoče, splošne izgube skeletne mišične mase ter funkcije in kakovosti mišičnih vlaken. Pojavi se lahko tudi pri bolnikih s prekomerno celokupno telesno maso. Kadar bolnik izpolnjuje kriterije za sarkopenijo in debelost, govorimo o t. i. sarkopenični debelosti, kjer mehanizmi obeh sindromov sinergistično prispevajo k pospešenemu propadanju mišic (2).

### 3 VPLIV PREHRANJENOSTI NA IZIDE ZDRAVLJENJA RAKA

Številne raziskave so pokazale, da je izguba telesne mase neodvisni negativni napovedni dejavnik preživetja onkoloških bolnikov. Podobno velja tudi za druge označevalce podhranjenosti, kot so nizek fazni kot (podatek o integriteti celičnih membran, izmerjen z meritvijo bioimpedance), izguba nemaščobne in maščobne telesne mase (dokazana z meritvami telesne sestave) ter nizek prognostični prehranski indeks (angl. *prognostic nutritional index*, PNI) (6–8).

Poleg krajšega celokupnega preživetja podhranjenost dokazano zmanjša funkcionalno stanje bolnikov, njihovo kakovost življenja ter poveča pogostnost njihovih hospitalizacij, predvsem pa negativno vpliva na izide vseh sodobnih načinov zdravljenja raka, kot prikazujejo v nadaljevanju predstavljene raziskave (9, 10).

Podhranjenost pred začetkom radioterapije je neodvisen napovedni dejavnik napredovanja bolezni, slabšega preživetja in slabše kakovosti življenja (11, 12). Pri onkoloških kirurških bolnikih poveča tveganje za pooperativne zaplete, vključno z okužbami, slabšim celjenjem kirurških ran, paraličnim ileusom, respiratorno odpovedjo, krvavitvami in podaljšano hospitalizacijo (13). Podhranjenost in sarkopenija močno poslabšata odgovore na sistemsko kemoterapijo raka. Povezani sta s povečano umrljivostjo, večjo incidenco zapletov kemoterapije, npr. toksičnost, okužbe, gastrointestinalni zapleti, pogostejšimi hospitalizacijami,

slabšo toleranco kemoterapije in pogostejšimi prekinitvami zdravljenja (14–16).

Quintana in sod. so v prospektivni študiji na 519 bolnikov z različnimi raki ob podhranjenosti pokazali povečano 90-dnevno in enoletno umrljivost (17). Barret in sod. so v multicentrični študiji 114 bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom pokazali povezavo med hudo podhranjenostjo in krajšo mediano preživetja (14,0 proti 36,2 mesecev) (18). Podobno so v prospektivni študiji Mao T in sod. na 202 paliativnih bolnikih pokazali, da sta huda podhranjenost in hipoalbuminemija (< 35 g/L) povezani s krajšim preživetjem (19). V multicentrični raziskavi bolnikov z raki prebavil so Klute in sod. pokazali tudi, da ustrezno prehranjeni bolniki v povprečju prejmejo višje odmerke preučevanih citostatikov, kar je pomemben dejavnik pri učinkovitosti terapije, pri čemer je bila podhranjenost najmočnejši neodvisni napovedni dejavnik za zmanjšanje odmerka (20).

### 3.1 PREHRANSKA OBRAVNAVA ONKOLOŠKIH BOLNIKOV

Strokovna priporočila Evropskega združenja za klinično prehrano in metabolizem (angl. *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*, ESPEN) za onkološke bolnike priporočajo dnevni energijski vnos 25–30 kcal/kg telesne mase/dan ter dnevni vnos beljakovin 1,2–1,5 g/kg telesne mase. Navedena priporočila so splošna in ponujajo zgolj teoretično osnovo – bolnik z motnjo prehranjenosti potrebuje individualizirano prehransko obravnavo, ki je podrobneje predstavljena v nadaljevanju (21).

Prehranska obravnavo je proces, v katerem s sistematičnim zaporedjem korakov najprej prepoznamo prehransko ogroženost, diagnosticiramo motnje prehranjenosti in s prehranjenostjo povezana stanja ter opredelimo ustrezne prehranske ukrepe (22).

Kot prvi korak prehranske obravnave pri bolnikih izvajamo presejalne teste, s čimer poskušamo identificirati bodisi bolnike, ogrožene za razvoj motenj prehranjenosti, ali pa tiste, pri katerih so motnje že prisotne. V ta namen je razvitih več orodij (MUST, NRS 2002, MNA-SF itd.), ki se razlikujejo glede na proučevano populacijo. Na Onkološkem inštitutu v Ljubljani uporabljamo Orodje za presejanje prehranske ogroženosti 2002 (NRS 2002), presejanje pa izvajamo ob začetku hospitalizacije in nato vsaj 1-krat tedensko (po potrebi tudi pogosteje). Poleg prehranske ogroženosti izvajamo tudi presejanje za sarkopenijo z orodjem SARC-F. V kolikor je bolnik prepoznan kot ogrožen, ga skladno s sprejeto klinično potjo prehranske podpore napotimo na prehranski pregled. Presejalne teste

na Onkološkem inštitutu v Ljubljani izvajamo pri vseh hospitaliziranih bolnikih, aktivno pa se izvaja tudi ob pregledih v ambulantah zdravnikov onkologov. Na prehranski pregled so že pred sprejemom napoteni tudi vsi bolniki z napovedano abdominalno operacijo, ki so lahko ob neustrezni prehranski oceni predčasno hospitalizirani z namenom priprave na operacijo.

Prehranski pregled je sestavljen iz anamneze, kliničnega pregleda in laboratorijskih preiskav, meritve telesne mase in telesne sestave, ocene mišične moči, vnosa hranil in tekočin, prehranskih navad, duševnega stanja in neželenih učinkov zdravil. V kolikor se bolniku na pregledu postavi prehranska diagnoza, se mu na podlagi pridobljenih podatkov in glede na želen izid izdelava individualiziran načrt prehranskih ukrepov. V načrtu določimo energijske, prehranske in tekočinske cilje bolnika, pristop (peroralni, enteralni, parenteralni) za prehransko podporo ali terapijo, njeno predvideno obdobje trajanja, načrt spremljanja ter edukacijo bolnika za izvajanje prehrane na domu (22).

## 4 IMUNOTERAPIJA RAKA IN ZAVIRALCI IMUNSKIH KONTROLNIH TOČK

Preživetje malignih celic temelji tudi na sposobnosti učinkovitega izmikanja imunskemu nadzoru gostitelja. Eden ključnih mehanizmov vključuje funkcionalno zaviranje imunskega sistema preko modulacije t. i. imunskih kontrolnih točk, ki imajo osrednjo vlogo pri regulaciji imunskega odziva. Med klinično najpomembnejše tarče sodijo citotoksični T-limfocitni antigen 4 (CTLA-4), receptor za programirano celično smrt 1 (PD-1) ter njegov ligand (PD-L1) (23). Sodobno zdravljenje raka vključuje uporabo monoklonskih protiteles proti imunskim kontrolnim točkam, t. i. zaviralce imunskih kontrolnih točk (ZIKT). Kljub temu, da so ZIKT odprli številne nove možnosti zdravljenja raka, pa med bolniki obstajajo velike razlike v odzivih na zdravljenje. Medtem ko pri nekaterih bolnikih dosežemo popolne in dolgotrajne odzive, se znaten delež bolnikov kljub ustreznim stopnjam izražnosti receptorjev na zdravljenje ne odzove ali pa imajo zgolj delni odziv (24). Prav tako se lahko med zdravljenjem pojavijo resni imunski pogojeni neželeni učinki. Pri monoterapiji z zaviralci PD-L1 se resni neželeni učinki pojavijo pri približno 15 % bolnikov, pri uporabi zaviralcev CTLA-4 pri okoli četrtini bolnikov, medtem ko kombinirano zdravljenje tveganje izrazito poveča, saj se resni neželeni učinki pojavijo pri približno 50–60 % zdravljenih bolnikov (25).

Skladno z zgoraj navedenimi dognanji je v zadnjih letih začelo strmo naraščati tudi število raziskav vpliva prehranjenosti na zdravljenje z imunoterapijo.

### 4.1 MOTNJE PREHRANJENOSTI IN IZIDI IMUNOTERAPIJE RAKA

Tudi pri imunoterapiji raka meta-analize in sistematični pregledi kažejo, da sta podhranjenost in sarkopenija pred ali med zdravljenjem z ZIKT povezani s hitrejšim napredovanjem bolezni, krajšim celokupnim preživetjem, slabšim odzivom na zdravljenje in nižjo učinkovitostjo ZIKT pri različnih vrstah raka, vključno z nedrobnoceličnim pljučnim rakom (NDRP), tumorji prebavil, melanomom in urološkimi tumorji (26, 27). Pri tem je pomembno poudariti, da se ZIKT v klinični praksi pogosto uporabljajo sočasno z drugimi vrstami onkološkega zdravljenja (npr. kombinacija kemo-imunoterapije).

V raziskavah je bilo predpostavljenih več potencialnih mehanizmov vpliva podhranjenosti na izide zdravljenja z ZIKT. Podhranjenost je eden glavnih vzrokov za sekundarno imunsko pomanjkljivost in vodi do okvarjene predstavitve antigena ter zmanjšanih odzivov T-celic (28). Kronični vnetni odziv pri raku poveča produkcijo vnetnih citokinov, kot sta interleukin-6 (IL-6) in transformirajoči rastni dejavnik beta (TGF- $\beta$ ), ter zmanjša nastajanje protivnetnih citokinov, kot je interleukin-15 (IL-15). Kronično vnetje prav tako povečuje izčrpanost T-celic, kar zmanjša funkcionalnost limfocitov, zmanjša proliferacijo in zmanjša nastajanje efektorskih citokinov ter posledično vodi v imunosupresijo. IL-6 in TGF- $\beta$  aktivirata signalne poti, ki spodbujajo izražanje imunskih kontrolnih molekul, npr. PD-L1, kar omogoča tumorskim celicam, da se izognejo imunski kontroli, kar imenujemo imunski pobeg (29).

### 4.2 IMUNOTERAPIJA IN ČREVESNA MIKROBIOTA

V zadnjih letih v povezavi s proučevanjem potencialnih vzrokov za odpornost na zdravljenje z ZIKT vedno večji pomen pridobiva tudi vloga črevesne mikrobiote. Črevesna mikrobiota je zapletena in individualno specifična skupnost mikroorganizmov, ki naseljuje črevesje (25, 30). Vključuje bakterije, arheje, viruse in glive. Pojem črevesni mikrobiom predstavlja skupnost črevesnih mikroorganizmov (mikrobiota) skupaj z njihovimi geni, genomi, presnovki in produkti. Na sestavo črevesne mikrobiote vplivajo številni dejavniki, kot so starost, genetski dejavniki, prehranske navade, te-



lesna dejavnost, življenjski slog, geografska regija, pridružene bolezni in zdravila (30, 31).

Črevesna mikrobiota ima pomembno vlogo pri razgradnji hranil do osnovnih presnovkov. Poleg tega vpliva na vnetne procese, delovanje imunskega sistema in karcinogenezo. Novejše raziskave so pokazale, da ima pomembno vlogo tudi pri odzivu na sistemsko zdravljenje raka (25, 30). Sestava in raznolikost črevesne mikrobiote vplivata na odzive na zdravljenje raka z ZIKT, pojavnost neželenih učinkov ob zdravljenju raka z ZIKT in celokupno preživetje onkoloških bolnikov, ki se zdravijo z ZIKT. Pri tem sta večja raznolikost črevesne mikrobiote in prisotnost določenih vrst mikroorganizmov povezani z boljšimi kliničnimi izidi zdravljenja z ZIKT. Porušeno ravnovesje črevesne mikrobiote, ki ga imenujemo disbioza, zaznamujejo zmanjšana raznolikost mikroorganizmov ter prevlada oportunističnih patogenov. To vodi v okvaro črevesne bariere, translokacijo bakterij v mezenterične bezgavke in sistemski krvni obtok ter izrazit lokalni in sistemski vnetni odziv. Disbioza je povezana s slabšim odgovorom na zdravljenje in značilno krajšim preživetjem onkoloških bolnikov, ki se zdravijo z ZIKT. Pri bolnikih z rakom je disbioza pogosta zaradi osnovne bolezni ter jemanja določenih zdravil, npr. antibiotikov in zaviralcev protonске črpalke (25, 30, 31).

Črevesna mikrobiota se v učinkovitost zdravljenja z ZIKT vpleta na več načinov. Diferenciacija naivnih limfocitov T poteka v mezenteričnih bezgavkah, kjer bakterije črevesne mikrobiote usmerjajo razvoj v različne vrste specializiranih T-celic. Zrele T-celice nato sistemsko uravnavajo imunski odziv, v črevesju pa prispevajo k izločanju imunosupresivnih citokinov, vzdrževanju sluznične tolerance, integriteti epiteljskih tesnih stikov ter sintezi protimikrobnih proteinov (25, 30). Poleg tega črevesna mikrobiota preko modulacije izražanja adhezijskih molekul na endoteliju črevesnih žil vpliva na migracijo imunskih celic iz prebavil v sistemski krvni obtok. Na imunski odziv dodatno vplivajo tudi imunomodulatorni mikrobní presnovki in produkti mikroorganizmov, kot so kratkoverižne maščobne kisline. Kratkoverižne maščobne kisline, npr. acetat, butirat in propionat, nastajajo z bakterijsko fermentacijo prehranskih vlaknin ter predstavljajo pomemben energijski substrat za enterocite. Hkrati lahko vstopajo tudi v sistemski krvni obtok, kjer delujejo kot signalne molekule in preko različnih mehanizmov aktivirajo citotoksične T-celice ter tako posredno inducirajo celično smrt tumorskih celic. Raziskave kažejo, da imajo bolniki, ki se na zdravljenje z ZIKT odzovejo, višje koncentracije kratkoverižnih maščobnih kislin (25, 30, 32).

V zadnjih letih so prepoznali več vrst in družin bakterij v prebavilih, ki jih povezujemo z ugodnim odgovorom na

zdravljenje z ZIKT, med drugim *Akkermania muciniphila*, bakterije iz družine Ruminococcaceae, roda *Faecalibacterium* in družine Lachnospiraceae (24, 31–34). Prisotnost bakterije *Akkermansia muciniphila* se je izkazala še kot posebno pomembna. V veliki prospektivni klinični študiji z bolniki z NDRP je bil odgovor na zdravljenje pri bolnikih s prisotno *Akkermansia muciniphila* v prebavilih za 10 % večji v primerjavi z bolniki, ki te bakterije niso imeli (33). Dodatno se je v raziskavah pokazalo, da je pomemben tudi njen relativni delež v črevesni mikrobioti. Prisotnost bakterije do relativnega deleža 4,8 % je bila povezana z daljšim preživetjem (mediana 27,2 meseca), njena odsotnost oziroma prekomerna prisotnost pa s krajšim preživetjem (mediana 15,5 mesecev oziroma 7,8 mesecev) (33). Derosa in sod. so prepoznali 45 bakterijskih vrst, ki so povezane z ugodnim, in 37 bakterijskih vrst, ki so povezane z neugodnim preživetjem ob zdravljenju z ZIKT. Pri vplivu na preživetje je pomembno razmerje med vrstami prisotnih bakterij, kar skupaj z zastopanostjo *Akkermansia muciniphila*, zajame kazalnik TOPOSCORE (34). V kontekstu zdravljenja z ZIKT črevesna mikrobiota torej predstavlja obetaven napovedni dejavnik terapevtskega odgovora.

### 4.3 VPLIV PREHRANSKIH UKREPOV NA ČREVESNO MIKROBIOTO TER IZIDE ZDRAVLJENJA RAKA

Sestava in raznolikost črevesne mikrobiote vplivata na odgovor in izide zdravljenja raka z imunoterapijo. Iz tega sledi, da bi ukrepi, povezani z modulacijo črevesne mikrobiote, pri onkoloških bolnikih lahko vodili v izboljšanje kliničnih izidov zdravljenja raka z imunoterapijo. Ukrepi, povezani s črevesno mikrobioto, vključujejo vse od fekalne transplantacije do različnih prehranskih ukrepov (25, 30–32). Večina navedenih ukrepov je trenutno predmet kliničnih študij in (še) ni del priporočil in smernic za zdravljenje onkoloških bolezni. Fekalna transplantacija predstavlja presaditev celotne mikrobiote iz gostitelja v prejemnika (25). Ker to ni prehranski ukrep, fekalna transplantacija ni predmet tega prispevka. V nadaljevanju so predstavljeni izsledki trenutnih raziskav vpliva prehranskih vlaknin in probiotikov.

#### 4.3.1 Prehranske vlaknine

Prehranske vlaknine so polimeri ogljikovih hidratov, ki se s prebavnimi encimi v črevesju ne morejo prebaviti. Predstavljajo torej neprebavljen del hrane, ki pa ga bakterije v črevesju lahko fermentirajo do kratkoverižnih maščobnih

kislin. Evropska agencija za varnost hrane (EFSA) pri zdravi populaciji priporoča vnos vsaj 25 gramov prehranskih vlaknin dnevno za redno odvajanje blata in še več za preprečevanje kroničnih bolezni. Večina ljudi zadostnega vnosa vlaknin ne doseže (24, 35). Dobre vire prehranskih vlaknin predstavljajo žitarice, zelenjava, sadje, semena in oreščki (36). Proučevanje črevesne mikrobiote več kot 10.000 ljudi je pokazalo večjo raznolikost črevesne mikrobiote pri ljudeh, ki so tedensko zaužili več kot 30 vrst rastlinskih živil v primerjavi z ljudmi, ki so zaužili manj kot 10 vrst (24, 37).

Prehranjevanje s prehrano z visoko vsebnostjo vlaknin je bilo v kliničnih študijah bolnikov z rakom, zdravljenih z ZIKT, povezano z značilno zmanjšanim tveganjem za napredovanje bolezni in smrt (24). Vnos več kot 20 gramov prehranskih vlaknin pred začetkom zdravljenja melanoma z ZIKT je v klinični študiji značilno podaljšal čas do napredovanja bolezni. Vsakih 5 dodatnih gramov zaužitih vlaknin je ob tem za 30 % zmanjšalo tveganje za napredovanje bolezni in smrt (38). Pomembno je poudariti, da je zgoraj opisana raziskava opazovalna, pri kateri vnos prehranskih vlaknin ni bil natančno nadzorovan, temveč so o njem poročali bolniki. Spencer in sod. so kasnejše napredovanje raka opazili tudi v predklinični študiji na modelu miši z melanomom, ki so jih zdravili z ZIKT in so prejemale prehrano, bogato s prehranskimi vlakninami. Raziskavo so ponovili tudi na t. i. modelu miši brez mikrobov z melanomom (angl. *germ-free mice*). Miši brez mikrobov so laboratorijske živali, ki so vzrejene v sterilnem in izoliranem okolju. V njihovih prebavilih zato ni nobenih mikroorganizmov, kar omogoča preučevanje izostanka vloge črevesne mikrobiote. V tem primeru prehrana, bogata s prehranskimi vlakninami ni vplivala na napredovanje bolezni. To potrjuje, da je vpliv prehranskih vlaknin povezan s črevesno mikrobioto (38). Prehrana z nizko vsebnostjo prehranskih vlaknin je bila poleg tega povezana s slabšim odgovorom na neoadjuvantno zdravljenje z ZIKT v opazovalni raziskavi bolnikov z melanomom (39). Trenutno poteka tudi randomizirana, dvojno slepa klinična študija, ki proučuje vpliv prehrane z visoko vsebnostjo (50 g/dan) ter prehrane s priporočeno vsebnostjo prehranskih vlaknin (20 g/dan) na izide zdravljenja melanoma z ZIKT (40).

Prehranske vlaknine so del priporočene prehrane onkoloških bolnikov. Vlaknine lahko med drugim pozitivno vplivajo na preprečevanje zaprtja, vendar je pomembno, da bolniki z uživanjem vlaknin ne pretiravajo, saj lahko pride do zmanjšanja vnosa esencialnih mikrohranil. Pri določenih bolnikih vnos vlaknin tudi odsvetujemo, npr. v fazi okrevanja po operacijah na črevesju (3). V procesu prehranske obravnave bolniku sestavimo individualiziran prehranski načrt glede

na njegove trenutne prehranske in presnovne potrebe in pri tem določimo tudi zanj priporočen vnos prehranskih vlaknin.

### 4.3.2 Probiotiki

Probiotiki so živi mikroorganizmi, ki se uporabljajo predvsem za preventivno ali podporno zdravljenje prebavnih motenj ob okužbah prebavil ali zdravljenju s protimikrobnimi učinkovinami. Najdemo jih v obliki zdravil ali prehranskih dopolnil ter določenih mlečnih izdelkih in drugih fermentiranih živilih in pijačah (31). Komercialno dostopni probiotični izdelki običajno vsebujejo bakterije rodu *Lactobacillus* in *Bifidobacterium*. Zaradi povezave črevesne mikrobiote in odgovora na zdravljenje z ZIKT v zadnjih letih proučujejo tudi njihovo potencialno vlogo pri bolnikih z rakom (25, 31).

V opazovalni klinični študiji bolnikov z melanomom, zdravljenih z ZIKT, jemanje komercialno dostopnih probiotičnih izdelkov ni značilno vplivalo na odziv na zdravljenje in čas do napredovanja bolezni (38). V podskupini bolnikov s prehrano z zadostno količino zaužitih prehranskih vlaknin (vsaj 20 gramov/dan) pa so v primeru uporabe komercialno dostopnih probiotičnih izdelkov opazili celo značilno slabše izide zdravljenja raka (38). V manjši opazovalni raziskavi bolnikov z napredovalim NDRP z mutacijo v genu za receptor za epidermalni rastni dejavnik (EGFR) uporaba komercialno dostopnih probiotičnih izdelkov prav tako ni vplivala na klinične izide zdravljenja raka z ZIKT (41). Izvedena je bila tudi manjša intervencijska raziskava, kjer so pri zdravih posameznikih spremljali obnovo črevesne mikrobiote po uporabi antibiotikov. Uporaba probiotikov je celo zakasnila obnovo črevesne mikrobiote po jemanju antibiotikov (42). Zaenkrat torej rezultati predvsem opazovalnih raziskav ne prikazujejo koristi uporabe komercialno dostopnih probiotičnih izdelkov na izide zdravljenja raka z ZIKT. Komercialno dostopni probiotiki se med seboj razlikujejo po sevih in količinski sestavi, kar v opazovalnih študijah in meta-analizah otežuje proučevanje njihove potencialne koristi, poleg tega pa je vprašljiva njihova medsebojna primerljivost. Opažanja bi se lahko dodatno preverilo v kontroliranih kliničnih študijah.

Poleg komercialno dostopnih probiotičnih izdelkov poznamo tudi t. i. probiotike naslednje generacije (31). Kadar se proučujejo v okviru izidov zdravljenja z ZIKT, vsebujejo izbrane seve (samostojno ali v kombinaciji), povezane z ugodnimi izidi zdravljenja raka. Trenutno poteka veliko kliničnih študij, ki proučujejo njihov potencial pri izboljšanju izidov zdravljenja z ZIKT (31, 32). Primer je raziskava, ki pri bolnikih z NDRP in rakom ledvičnih celic, zdravljenih z ZIKT, proučuje vpliv dodajanja *Akkermansia muciniphila* (43).



Poseben primer predstavlja sev *Clostridium butyricum* (CBM588), ki ima v različnih državah različen zakonodajni status. V dveh randomiziranih kliničnih študijah faze 1 so poročali, da je uporaba CBM588 pri bolnikih z napredovalim rakom ledvičnih celic značilno podaljšala čas do napredovanja bolezni (44) oziroma celokupno preživetje (45). Povezavo med jemanjem CBM588 in značilno daljšim celokupnim preživetjem ob zdravljenju z ZIKT so pokazali tudi v več retrospektivnih študijah pri bolnikih z NDRP (46, 47).

## 5 SKLEP

Onkološki bolniki so izrazito ogroženi za razvoj motenj prehranjenosti in s tem povezanih stanj, predvsem podhranjenosti, sarkopenije in kaheksije, ki predstavljajo neodvisne napovedne dejavnike slabših izidov vseh vrst zdravljenja raka, vključno z zdravljenjem z ZIKT. Na izboljšanje prehranskega in presnovnega stanja teh bolnikov lahko dokazano vplivamo s prehranskimi ukrepi v procesu individualizirane prehranske obravnave, ki predstavlja ključen del celostnega multidisciplinarnega terapevtskega pristopa in pomembno prispeva k varnosti in učinkovitosti onkološkega zdravljenja. Številne novejšje raziskave opisujejo prehranske ukrepe, s katerimi bi lahko potencialno vplivali na izide zdravljenja z ZIKT, med drugim tudi z modulacijo črevesne mikrobiote. Objavljeni podatki nakazujejo predvsem koristen vpliv ustrezne vnosa prehranskih vlaknin, ki jih je treba v prehrano onkoloških bolnikov vključevati skladno z njihovimi prehranskimi potrebami in kliničnim stanjem. Za rutinsko uporabo komercialno dostopnih probiotičnih izdelkov pri bolnikih, zdravljenih z ZIKT, trenutno ni na voljo zadostnih dokazov o klinični koristi. Navedeni ukrepi zaenkrat tudi niso vključeni v strokovna priporočila. Trenutno potekajo nove raziskave s t. i. probiotiki naslednje generacije z izbranimi sevi, ki bodo v prihodnjih letih prinesle nova spoznanja o njihovi potencialni koristi pri bolnikih, zdravljenih z ZIKT.

## 6 LITERATURA

1. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, Ballmer P, Biolo G, Bischoff SC, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clinical Nutrition*. 2017 Feb;36(1)
2. Rotovnik Kozjek N, Tonin G, Puzigača L, Veninšek G, Pirkmajer S, Košir Božič T, et al. Terminologija klinične prehrane: Motnje prehranjenosti in s prehranjenostjo povezana stanja. *Slovenian Medical Journal*. 2023 Sep 27;1–15.
3. Rotovnik Kozjek N, Mlakar Mastnak D, Kogovšek K, Sedej I, Peklaj E. *Prehrana in rak*. V: Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2017.
4. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol*. 2011 May;12(5):489–95.
5. Roeland EJ, Bohlke K, Baracos VE, Bruera E, del Fabbro E, Dixon S, et al. Management of Cancer Cachexia: ASCO Guideline. *Journal of Clinical Oncology*. 2020 Jul 20;38(21):2438–53.
6. Marra M, Santarpia L, Montagnese C, Alfonsi L, Caldara A, Contaldo F, et al. Bioelectrical impedance phase angle as a predictor of survival in patients with advanced cancer. 2009. p. 318–20.
7. Pinato DJ, North B V, Sharma R. A novel, externally validated inflammation-based prognostic algorithm in hepatocellular carcinoma: the prognostic nutritional index (PNI). *Br J Cancer*. 2012 Apr 20;106(8):1439–45.
8. van Bokhorst-de van der Schuer, van Leeuwen PA, Kuik DJ, Klop WM, Sauerwein HP, Snow GB, et al. The impact of nutritional status on the prognoses of patients with advanced head and neck cancer. *Cancer*. 1999 Aug 1;86(3):519–27.
9. Norman K, Stobäus N, Gonzalez MC, Schulzke JD, Pirlich M. Hand grip strength: Outcome predictor and marker of nutritional status. *Clinical Nutrition*. 2011 Apr;30(2):135–42.
10. Nourissat A, Vasson MP, Merrouche Y, Bouteloup C, Goutte M, Mille D, et al. Relationship between nutritional status and quality of life in patients with cancer. *Eur J Cancer*. 2008 Jun;44(9):1238–42.
11. Wan M, Zhang L, Chen C, Zhao D, Zheng B, Xiao S, et al. GLIM Criteria-Defined Malnutrition Informs on Survival of Nasopharyngeal Carcinoma Patients Undergoing Radiotherapy. *Nutr Cancer*. 2022 Sep 14;74(8):2920–9.
12. Landgrebe M, Tobberup R, Carus A, Rasmussen HH. GLIM diagnosed malnutrition predicts clinical outcomes and quality of life in patients with non-small cell lung cancer. *Clinical Nutrition*. 2023 Feb;42(2):190–8.
13. Lee DU, Fan GH, Hastie DJ, Addonizio EA, Suh J, Prakasam VN, et al. The clinical impact of malnutrition on the postoperative outcomes of patients undergoing colorectal resection surgery for colon or rectal cancer: Propensity score matched analysis of 2011–2017 US hospitals. *Surg Oncol*. 2021 Sep;38:101587.
14. Caillet P, Liuu E, Raynaud Simon A, Bonnefoy M, Guerin O, Berrut G, et al. Association between cachexia, chemotherapy and outcomes in older cancer patients: A systematic review. *Clinical Nutrition*. 2017 Dec;36(6):1473–82.
15. Hoobler R, Herrera M, Woodruff K, Sanchez A, Coletta AM, Chaix A, et al. Malnutrition Risk Is Associated With All-Cause Mortality and Chemotherapy Complications Among Adults Diagnosed With Diverse Cancer Types: A Retrospective Cohort Study. *J Acad Nutr Diet*. 2025 Sep;125(9):1242–1255.e10.
16. Muscaritoli M, Modena A, Valerio M, Marchetti P, Magarotto R, Quadrini S, et al. The Impact of NUTRITIONAL Status at First Medical Oncology Visit on Clinical Outcomes: The NUTRIONCO Study. *Cancers (Basel)*. 2023 Jun 15;15(12):3206.
17. Quintana JM, Larrea N, Martin J, Bolinaga I, Sarasqueta C, Perales A, et al. Impact of GLIM-criteria-defined malnutrition on

- outcomes in gastrointestinal cancer patients. *Nutrition*. 2026 Feb;142:112980.
18. Barret M, Malka D, Aparicio T, Dalban C, Locher C, Sabate JM, et al. Nutritional Status Affects Treatment Tolerability and Survival in Metastatic Colorectal Cancer Patients: Results of an AGEO Prospective Multicenter Study. *Oncology*. 2011;81(5-6):395-402.
  19. Mao T, Yorke J, Zhang X, Shi Y, Wang J, Kong X, et al. The relationship between nutritional status and prognosis in advanced gastrointestinal cancer patients in palliative care: a prospective cohort study. *Supportive Care in Cancer*. 2024 Oct 1;32(10):697.
  20. Klute KA, Brouwer J, Jhawer M, Sachs H, Gangadin A, Ocean A, et al. Chemotherapy dose intensity predicted by baseline nutrition assessment in gastrointestinal malignancies: A multicentre analysis. *Eur J Cancer*. 2016 Aug;63:189-200.
  21. Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. *Clinical Nutrition*. 2021 May;40(5):2898-913.
  22. Rotovnik Kozjek N, Tonin G, Puzigača L, Veninšek G, Pirkmajer S, Košir Božič T, et al. Terminologija klinične prehrane: Načrt prehranskih ukrepov in organizacija prehranske oskrbe v zdravstvenih in negovalnih ustanovah. *Slovenian Medical Journal*. 2024 Feb 16;1-16.
  23. Yang W, Lei C, Song S, Jing W, Jin C, Gong S, et al. Immune checkpoint blockade in the treatment of malignant tumor: current state and future strategies. *Cancer Cell Int*. 2021 Dec 2;21(1):589.
  24. Gamrath L, Pedersen TB, Møller MV, Volmer LM, Holst-Christensen L, Vestermarck LW, et al. Role of the Microbiome and Diet for Response to Cancer Checkpoint Immunotherapy: A Narrative Review of Clinical Trials. *Curr Oncol Rep*. 2025 Jan 3;27(1):45-58.
  25. Hribernik N, Berlec K, Marinšek Logar R. Vpliv mikrobiote na delovanje imunskega sistema in zaviralcev imunskih kontrolnih točk. *Slovenian Medical Journal*. 2022 Oct 24;1-8.
  26. Li S, Wang T, Tong G, Li X, You D, Cong M. Prognostic Impact of Sarcopenia on Clinical Outcomes in Malignancies Treated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol*. 2021 Aug 26;11.
  27. Deng HY, Chen ZJ, Qiu XM, Zhu DX, Tang XJ, Zhou Q. Sarcopenia and prognosis of advanced cancer patients receiving immune checkpoint inhibitors: A comprehensive systematic review and meta-analysis. *Nutrition*. 2021 Oct;90:111345.
  28. Tuano KS, Seth N, Chinen J. Secondary immunodeficiencies. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2021 Dec;127(6):617-26.
  29. Deng Y, Zhao L, Huang X, Zeng Y, Xiong Z, Zuo M. Contribution of skeletal muscle to cancer immunotherapy: A focus on muscle function, inflammation, and microbiota. *Nutrition*. 2023 Jan;105:111829.
  30. Fernandez E, Wargo JA, Helmink BA. The Microbiome and Cancer: A Translational Science Review. *JAMA*. 2025 Jun 24;333(24):2188-96.
  31. Elknief A, Routy B, Derosa L, Bolte L, Wargo JA, McQuade JL, et al. Gut Microbiota in Immuno-Oncology: A Practical Guide for Medical Oncologists With a Focus on Antibiotics Stewardship. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 2025 Jun;45(3).
  32. Kang X, Lau HCH, Yu J. Modulating gut microbiome in cancer immunotherapy: Harnessing microbes to enhance treatment efficacy. *Cell Rep Med*. 2024 Apr;5(4):101478.
  33. Derosa L, Routy B, Thomas AM, Iebba V, Zalcman G, Friard S, et al. Intestinal *Akkermansia muciniphila* predicts clinical response to PD-1 blockade in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Nat Med*. 2022 Feb 3;28(2):315-24.
  34. Derosa L, Iebba V, Silva CAC, Piccinno G, Wu G, Lordello L, et al. Custom scoring based on ecological topology of gut microbiota associated with cancer immunotherapy outcome. *Cell*. 2024 Jun 20;187(13):3373-3389.e16.
  35. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for carbohydrates and dietary fibre. *EFSA Journal*. 2010 Mar;8(3).
  36. Dhingra D, Michael M, Rajput H, Patil RT. Dietary fibre in foods: a review. *J Food Sci Technol*. 2012 Jun 12;49(3):255-66.
  37. McDonald D, Hyde E, Debelius JW, Morton JT, Gonzalez A, Ackermann G, et al. American Gut: an Open Platform for Citizen Science Microbiome Research. *mSystems*. 2018 Jun 26;3(3).
  38. Spencer CN, McQuade JL, Gopalakrishnan V, McCulloch JA, Vezina M, Cogdill AP, et al. Dietary fiber and probiotics influence the gut microbiome and melanoma immunotherapy response. *Science* (1979). 2021 Dec 24;374(6575):1632-40.
  39. Simpson RC, Shanahan ER, Batten M, Reijers ILM, Read M, Silva IP, et al. Diet-driven microbial ecology underpins associations between cancer immunotherapy outcomes and the gut microbiome. *Nat Med*. 2022 Nov 22;28(11):2344-52.
  40. Fariñas RM, Jiang Y, Levy EJ, Hwang C, Wang J, Burton EM, et al. Diet and Immune Effects Trial (DIET)- a randomized, double-blinded dietary intervention study in patients with melanoma receiving immunotherapy. *BMC Cancer*. 2024 Dec 4;24(1):1493.
  41. Luo WC, Mei SQ, Huang ZJ, Chen ZH, Zhang YC, Yang MY, et al. Correlation of distribution characteristics and dynamic changes of gut microbiota with the efficacy of immunotherapy in EGFR-mutated non-small cell lung cancer. *J Transl Med*. 2024 Apr 2;22(1):326.
  42. Suez J, Zmora N, Zilberman-Schapira G, Mor U, Dori-Bachash M, Bashirades S, et al. Post-Antibiotic Gut Mucosal Microbiome Reconstitution Is Impaired by Probiotics and Improved by Autologous FMT. *Cell*. 2018 Sep;174(6):1406-1423.e16.
  43. Thibault Alain. A Study of Oncobax®-AK in Patients With Advanced Solid Tumors [Internet]. [cited 2026 Feb 10]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05865730>
  44. Dizman N, Meza L, Bergerot P, Alcantara M, Dorff T, Lyou Y, et al. Nivolumab plus ipilimumab with or without live bacterial supplementation in metastatic renal cell carcinoma: a randomized phase 1 trial. *Nat Med*. 2022 Apr 28;28(4):704-12.
  45. Ebrahimi H, Dizman N, Meza L, Malhotra J, Li X, Dorff T, et al. Cabozantinib and nivolumab with or without live bacterial supplementation in metastatic renal cell carcinoma: a randomized phase 1 trial. *Nat Med*. 2024 Sep 28;30(9):2576-85.
  46. Tomita Y, Ikeda T, Sakata S, Saruwatari K, Sato R, Iyama S, et al. Association of Probiotic *Clostridium butyricum* Therapy with Survival and Response to Immune Checkpoint Blockade in Patients with Lung Cancer. *Cancer Immunol Res*. 2020 Oct 1;8(10):1236-42.
  47. Tomita Y, Sakata S, Imamura K, Iyama S, Jodai T, Saruwatari K, et al. Association of *Clostridium butyricum* Therapy Using the Live Bacterial Product CBM588 with the Survival of Patients with Lung Cancer Receiving Chemoimmunotherapy Combinations. *Cancers (Basel)*. 2023 Dec 21;16(1):47.

