



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΝΟΣΟ**



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Αξιολόγηση της κατάστασης θρέψης σε ασθενείς με
νεοπλασματικά νοσήματα που λαμβάνουν συστηματική
χημειοθεραπεία και διερεύνηση της επίδρασής της στην έκβαση
της νόσου**

**Κυριακού Τζίλντα – Ισμήνη
Διαιτολόγος – διατροφολόγος**

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

**ΚΑΨΩΡΙΤΑΚΗΣ ΑΝΔΡΕΑΣ, Αν. Καθηγητής Παθολογίας – Γαστρεντερολογίας, Παν.
Θεσσαλίας (Επιβλέπων)**

ΓΚΙΟΥΛΜΠΑΣΑΝΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ → MD, PhD Παθολόγος – Ογκολόγος

**ΟΙΚΟΝΟΜΟΥ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ → Ιατρός γαστρεντερολόγος, Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας**

Λάρισα, 2017



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΝΟΣΟ**



**Nutritional status in patients with neoplastic diseases receiving
systemic chemotherapy and examination of its effect on the
outcome of the disease**

Περιεχόμενα

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	5
ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ	6
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	8
ABSTRACT.....	9
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	10

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΚΑΡΚΙΝΟΣ.....	11
1.1. Επιπολασμός του καρκίνου.....	11
1.2. Επιπολασμός του καρκίνου στην Ευρώπη.....	11
1.3. Επιπολασμός του καρκίνου στην Ελλάδα.....	12
2. ΔΥΣΘΡΕΨΙΑ ΣΕ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ.....	12
2.1. Ορισμός δυσθρεψίας.....	12
2.2. Επιπολασμός δυσθρεψίας.....	13
2.3. Αιτίες εμφάνισης δυσθρεψίας.....	13
3. ΚΑΡΚΙΝΙΚΗ ΚΑΧΕΞΙΑ.....	14
3.1. Παθοφυσιολογία καρκινικής καχεξίας.....	17
3.2. Αύξηση μεταβολικής δραστηριότητας.....	20
3.3. Γαστρεντερική δυσλειτουργία.....	20
4. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΘΡΕΨΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ.....	22
4.1. Ανθρωπομετρικές παράμετροι.....	23
4.2. Βιοχημικοί δείκτες.....	24
4.3. Ερωτηματολόγια – εργαλεία.....	25
5. ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ ΚΑΡΚΙΝΙΚΗΣ ΚΑΧΕΞΙΑΣ.....	26
6. ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΝΤΙΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΤΗΝ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΘΡΕΨΗΣ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ.....	27

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

7. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....	29
7.1. ΣΚΟΠΟΣ.....	29
7.2. ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ – ΔΕΙΓΜΑ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	30

7.3. ΜΕΘΟΔΟΣ ΣΥΛΛΟΓΗΣ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ.....	30
7.4. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.....	33
8. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	34
9. ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	53
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	56
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ.....	60
Παράρτημα 1. ECOG-PS.....	60
Παράρτημα 2. ESAS.....	61
Παράρτημα 3. MNA.....	62

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στα πλαίσια της λήψης του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης «Η διατροφή στην υγεία και στη νόσο» από το τμήμα Ιατρικής Λάρισας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Στην εκπόνηση της μεταπτυχιακής μου διπλωματικής εργασίας συνέβαλαν αρκετοί άνθρωποι, τους οποίους αισθάνομαι την ανάγκη να ευχαριστήσω.

Αρχικά θα ευχαριστήσω από καρδιάς όλους τους συμμετέχοντες, που αφιέρωσαν χρόνο για να συμμετάσχουν στην μελέτη. Χωρίς την δική τους συμμετοχή αυτή η μελέτη δεν θα μπορούσε να ολοκληρωθεί.

Τον επιβλέποντα Αν. Καθηγητή Παθολογίας – Γαστρεντερολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας κ. *Καψωριτάκη Ανδρέα* και τον Αν. Καθηγητή Γαστρεντερολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας κ. *Ποταμιάνο Σπύρο*, για την ευκαιρία που μου έδωσαν να συμμετάσχω στο πρόγραμμα των μεταπτυχιακών σπουδών.

Τον ιατρό παθολόγο – ογκολόγο *MD, PhD*, επιστημονικό συνεργάτη Πανεπιστημίου Θεσσαλίας κ. *Γκιουλμπασάνη Ιωάννη*, για τις γνώσεις που μου προσέφερε και την πολύτιμη καθοδήγησή του καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης.

Τον διαιτολόγο – διατροφολόγο *MSc*, επιστημονικό συνεργάτη Πανεπιστημίου Θεσσαλίας κ. *Μιγδάνη Ιωάννη*, για τη στήριξη και την αμέριστη βοήθεια σε όλο το χρονικό διάστημα που απαιτήθηκε για να ολοκληρωθεί το παρόν πόνημα.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους τους καθηγητές μου στο ΠΜΣ, οι οποίοι αποτέλεσαν για μένα πλούσια πηγή γνώσεων και ιδεών.

ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ

APR: Acute Phase Reactant proteins

BIA: Bioelectric Impedance

BMI: Body mass index

CRF: Corticotropin – Releasing Factor, Παράγοντας απελευθέρωσης της κορτικοτροπίνης

CRP: C – reactive protein, C – αντιδρώσα πρωτεΐνη

CT: Computed Tomography, Αξονική – υπολογιστική τομογραφία

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events

DEXA: Dual – Energy X-ray Absorptiometry, μέθοδος διπλής ενέργειας φωτονιακής απορροφησιομέτρησης

ECOG – PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status

ESAS: Edmonton Symptom Assessment Scale

ESPEN: Ευρωπαϊκή Εταιρεία Κλινικής Διατροφής και Μεταβολισμού

FFM: Free Fat Mass, Ελεύθερης Λίπους Μάζα Σώματος

GPS: Glasgow Prognostic Score

HGS: Hand Grip Strength

IFN – γ: Ιντερφερόνη – γ

IGF – 1: Insulin-Like Growth Factor – 1, Αυξητικός παράγοντας ομοιάζων στην ινσουλίνη

IL – 1: Ιντερλευκίνη – 1

IL – 6: Ιντερλευκίνη – 6

IPN – γ: Ιντερφερόνη – γ

IV: Intravenous, ενδοφλέβια χορήγηση

MNA: Mini Nutritional Assessment

MST: Malnutrition Screening Tool

MUST: Malnutrition Universal Screening Tool

mGPS: modified Glasgow Prognostic Score

NPY: νευροπεπτίδιο Y

NRS – 2000: Nutritional Risk Screening 2000

OS: Overall Survival, Συνολική Επιβίωση

PFS: Progression Free Survival, διάστημα ελεύθερο υποτροπής της νόσου

PGE2: προσταγλανδίνη E2

PG-SGA: Patient Generated - Subjective Global Assessment

PO: Per Os, από του στόματος χορήγηση

REE: Resting Energy Expenditure, Ενεργειακή Δαπάνη Ηρεμίας

SGA: Subjective Global Assessment

SPPB: Short Physical Performance Battery

TEE: Total Energy Expenditure, Συνολικές Ημερήσιες Ενεργειακές Δαπάνες

TNF – α: Tumor Necrosis Factor – α, Παράγοντας νέκρωσης όγκου – α

TUG: Timed Up and Go

UCP: μιτροχονδριακή πρωτεΐνη απόζευξης

UCP2: διαζευκτική πρωτεΐνη 2

UCP3: διαζευκτική πρωτεΐνη 3

ΔΜΣ: Δείκτης Μάζας Σώματος

ΣΒ: Σωματικό Βάρος

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Το σύνδρομο της καρκινικής καχεξίας, σχετίζεται με μείωση της ποιότητας ζωής και αυξημένη θνησιμότητα. Παρουσιάζεται στους ογκολογικούς ασθενείς σε ποσοστό μεγαλύτερο από 50%, ενώ για το 20% αυτών, αποτελεί την κύρια αιτία θανάτου. Παρουσιάζεται αρνητική επίδραση στην αποτελεσματικότητα της χημειοθεραπείας – ακτινοθεραπείας και μειωμένη ανοχή. Οι ασθενείς, οι οποίοι έχουν διατηρήσει σταθερό το βάρος τους κατά τη διάρκεια της αντινεοπλασματικής θεραπείας, ενδέχεται να έχουν μεγαλύτερη ανταπόκριση και αυξημένο προσδόκιμο ζωής.

Σκοπός: Η αξιολόγηση της κατάστασης θρέψης των ασθενών, κατά την διάγνωση της νόσου και πριν την έναρξη συστηματικής χημειοθεραπείας, και η διερεύνηση της επίδρασης της κατάστασης θρέψης στην έκβαση και αποτελεσματικότητα της χορηγούμενης θεραπείας (τοξικότητα, αναβολές δόσεων, μείωση δόσεων, μη προγραμματισμένη νοσηλεία, συνολική επιβίωση).

Μεθοδολογία: Στην παρούσα μελέτη συμμετείχαν 19 ενήλικες ασθενείς με ιστολογικά ή/και κυτταρολογικά τεκμηριωμένο νεοπλασματικό νόσημα. Οι μετρήσεις έγιναν κατά την έναρξη πρώτης γραμμής χημειοθεραπείας και επαναλήφθηκαν κατά την επακόλουθη εκτίμηση της ανταπόκρισης της νόσου (3 μήνες). Αξιολογήθηκε η κατάσταση θρέψης με τη χρήση του εργαλείου MNA και πραγματοποιήθηκαν καταγραφή ιατρικού ιστορικού, ανθρωπομετρήσεις, βιοχημικές μετρήσεις, έλεγχος της τοξικότητας της χημειοθεραπείας.

Αποτελέσματα: Το μέσο σωματικό βάρος των ασθενών κατά την πρώτη καταγραφή ήταν $64,9 \pm 12,3$ kg και ο μέσος ΔΜΣ $23,4 \pm 4,4$ kg/m². Η μέση τιμή για το MNA ήταν $19,1 \pm 5$, με το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών (47,4%) να βρίσκεται σε κίνδυνο υποσιτισμού και ένα μεγάλο ποσοστό (31,6%) να είναι ήδη υποσιτισμένοι κατά την baseline καταγραφή, ενώ το μικρότερο ποσοστό των ασθενών (21,1%) είχαν φυσιολογική κατάσταση θρέψης. Κατόπιν επανελέγχου, υπήρξε σημαντική μείωση του ΣΒ και του ΔΜΣ των ασθενών, μετά από 3 μήνες ($p=0,003$). Διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στο χαμηλό ΣΒ και χαμηλό ΔΜΣ, με την κατάσταση θρέψης των ασθενών, όπως αυτή αξιολογήθηκε με τη χρήση του MNA ($p=0,002$).

Συμπεράσματα: Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης επιβεβαιώνουν ότι ο επιπολασμός της δυσθρεψίας σε καρκινικούς ασθενείς είναι υψηλός καθώς σημαντικό ποσοστό ασθενών βρισκόταν σε κίνδυνο υποσιτισμού ή ήταν υποσιτισμένοι ήδη κατά την έναρξη της αντινεοπλασματικής θεραπείας. Κατόπιν επανελέγχου, το ΣΒ και ο ΔΜΣ, μειώθηκαν σημαντικά. Δε βρέθηκε συσχέτιση ανάμεσα στην κατάσταση θρέψης των ασθενών και στην έκβαση και αποτελεσματικότητα της χορηγούμενης θεραπείας. Τα αποτελέσματα αυτά πιθανόν να οφείλονται στο μικρό δείγμα της μελέτης. Εκτενέστερες μελέτες χρειάζονται, προκειμένου να καταλήξουμε σε ασφαλή συμπεράσματα.

Λέξεις κλειδιά: καρκινική καχεξία, δυσθρεψία, MNA, χημειοθεραπεία, διατροφική αξιολόγηση

ABSTRACT

Introduction: Cancer cachexia is associated with adverse quality of life and poor outcome. Is prevalent in more than 50% of cancer patients, and more than 20% die from it. There is a negative effect on the efficacy of chemotherapy–radiotherapy and reduced tolerance. Patients who have maintained a constant body weight during antineoplastic treatment may have a higher response and increased life expectancy.

Purpose: The nutritional assessment in patients with neoplastic diseases, before the onset of systemic chemotherapy, and the investigation of the effect of the nutritional status on the outcome and the efficacy of treatment (toxicity, delayed doses, dose reduction, planned hospitalization, overall survival).

Methods: Nineteen adult patients with histological and cytological neoplastic disease were enrolled in the study. All measurements were made before the initiation of first-line chemotherapy and repeated in the next disease response assessment (3 months). The nutritional status of the patients was estimated by using the Mini Nutritional Assessment tool. Full medical record and anthropometric measurements were obtained and it was also controlled the chemotherapy-associated toxicity.

Results: At the baseline, the mean body weight of patients was 64.9 ± 12.3 kg and the mean BMI was 23.4 ± 4.4 kg/m². The mean nutritional score was 19.1 ± 5 according to MNA, with the majority of patients (47.4%) being at risk of malnutrition or already malnourished (31.6%) at baseline assessment, while the lowest percentage of patients (21.1%) had normal nutritional status. After the follow up (3 months), a significant reduction in body weight and BMI was observed ($p = 0.003$). A statistically significant correlation was found between low body weight and low BMI, with the nutritional status of the patients according to MNA ($p=0.002$).

Conclusions: The results of this study confirm that the prevalence of malnutrition is high, since a significant portion of the patients were at risk of malnutrition or already malnourished at the beginning of therapy. After the follow-up, the body weight and the BMI significantly decreased. There was no correlation between the patient's nutritional status and the outcome and efficacy of the treatment. These results may be due to the small sample of the study. Extensive studies are needed in order to draw safer conclusions.

Keywords: cancer cachexia, malnutrition, MNA, chemotherapy, nutritional assessment

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος είναι μία από τις κύριες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας αφού αποτελεί τη δεύτερη αιτία θανάτου σε παγκόσμιο επίπεδο. Σχεδόν 1 στους 6 θανάτους οφείλεται σε καρκίνο, ενώ για το έτος του 2015 ήταν υπεύθυνος για 8,8 εκατομμύρια θανάτους παγκοσμίως ^[1].

Στους ογκολογικούς ασθενείς, η δυσθρεψία είναι η πιο συνηθισμένη συννοσηρότητα. Ο επιπολασμός της, κυμαίνεται από 40% έως 80%, ενώ ο θάνατος σχεδόν του 20% των καρκινοπαθών οφείλεται σε αυτή και στις συνέπειές της ^[2]. Η δυσθρεψία μπορεί να οδηγήσει τον ογκολογικό ασθενή στην κατάσταση της καρκινικής καχεξίας.

Η καρκινική καχεξία αποτελεί ένα πολυπαραγοντικό νόσημα το οποίο επηρεάζει έως και τα δύο τρίτα του συνόλου των ασθενών με καρκίνο. Η επίπτωσή της εξαρτάται κυρίως από την εντόπιση του καρκίνου αλλά και το στάδιο στο οποίο βρίσκεται. Η προοδευτική επιδείνωση της διατροφικής κατάστασης που χαρακτηρίζει την καρκινική καχεξία, μπορεί να επιφέρει δυσμενείς επιπτώσεις στον ασθενή, ενώ σε προχωρημένο στάδιο αποτελεί την άμεση αιτία θανάτου ^[3].

Οι συνέπειες της καρκινικής καχεξίας περιλαμβάνουν μεταξύ άλλων αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση επιπλοκών, κακή ανταπόκριση και μειωμένη ανοχή στη θεραπεία, χαμηλότερου βαθμού ποιότητα ζωής και μειωμένη επιβίωση ^[4].

Απαραίτητη κρίνεται η έγκαιρη αξιολόγηση της κατάστασης θρέψης των ογκολογικών ασθενών, με σκοπό την αναγνώριση εκείνων που βρίσκονται σε κίνδυνο για σχετιζόμενες με τη διατροφή επιπλοκές (κυρίως δυσθρεψία) ^[5].

Με βάση τα παραπάνω προτείνεται μελέτη καταγραφής της διατροφικής αξιολόγησης ασθενών με νεοπλασματικά νοσήματα που υποβάλλονται σε συστηματική χημειοθεραπεία και η διερεύνηση των συσχετίσεων με κλινικά δεδομένα από την πορεία της νόσου.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΚΑΡΚΙΝΟΣ

1.1. Επιπολασμός του καρκίνου

Ο καρκίνος είναι ένας γενικός όρος για μια μεγάλη ομάδα ασθενειών που μπορεί να επηρεάσει οποιοδήποτε μέρος του σώματος και χαρακτηρίζεται από την ανεξέλεγκτη ανάπτυξη και εξάπλωση των κυττάρων. Άλλοι όροι που χρησιμοποιούνται είναι: κακοήθεις όγκοι και νεοπλάσματα. Ένα καθοριστικό χαρακτηριστικό του καρκίνου είναι η μετάσταση, η οποία χαρακτηρίζεται από την ταχεία δημιουργία μη φυσιολογικών κυττάρων που αναπτύσσονται πέρα από τα συνήθη όρια τους, και τα οποία μπορούν έπειτα να εξαπλωθούν σε παρακείμενα μέρη του σώματος. Η μετάσταση αποτελεί μια σημαντική αιτία θανάτου από καρκίνο. Πολλοί τύποι καρκίνου μπορούν να προληφθούν με την αποφυγή της έκθεσης σε κοινούς παράγοντες κινδύνου. Επιπλέον, ένα σημαντικό ποσοστό καρκίνων, κυρίως πρώιμου σταδίου, μπορεί να θεραπευτεί, με χειρουργική επέμβαση, ακτινοθεραπεία ή χημειοθεραπεία^[6]. Ο καρκίνος είναι μία από τις κύριες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας αφού αποτελεί τη δεύτερη αιτία θανάτου σε παγκόσμιο επίπεδο. Σχεδόν 1 στους 6 θανάτους οφείλεται σε καρκίνο, ενώ για το έτος του 2015 ήταν υπεύθυνος για 8,8 εκατομμύρια θανάτους παγκοσμίως^[1].

Οι παράγοντες, που σχετίζονται με την εμφάνιση διαφόρων μορφών καρκίνου και ευθύνονται για το ένα τρίτο των θανάτων από καρκίνο, είναι η χαμηλή πρόσληψη φρούτων και λαχανικών, η έλλειψη σωματικής δραστηριότητας, η χρήση καπνού, η κατανάλωση αλκοόλ και ο υψηλός δείκτης μάζας σώματος. Η γήρανση είναι άλλος ένας βασικός παράγοντας για την ανάπτυξη του καρκίνου. Η συχνότητα εμφάνισης του καρκίνου αυξάνεται δραματικά με την ηλικία. Αυτό, είναι πιθανό να οφείλεται στη συσσώρευση των κινδύνων για εμφάνιση συγκεκριμένων τύπων καρκίνου όσο αυξάνεται η ηλικία σε συνδυασμό με τη μείωση της αποτελεσματικότητας του μηχανισμού επιδιόρθωσης των κυτταρικών βλαβών όσο ένα άτομο μεγαλώνει.

1.2. Επιπολασμός του καρκίνου στην Ευρώπη

Ο καρκίνος, αποτελεί τη δεύτερη σημαντικότερη αιτία θανάτου και νοσηρότητας στην Ευρώπη. Εμφανίζονται περισσότερα από 3,7 εκατομμύρια νέα περιστατικά καρκίνου το χρόνο και σημειώνονται 1,9 εκατομμύρια θάνατοι. Παρά το γεγονός ότι η Ευρώπη αποτελεί μόνο το ένα όγδοο του συνολικού παγκόσμιου πληθυσμού, τα περιστατικά καρκίνου που καταγράφονται ετησίως,

καταλαμβάνουν περίπου το ένα τέταρτο του παγκόσμιου συνόλου των περιπτώσεων καρκίνου. Περισσότερο από το 40% των θανάτων εξαιτίας κάποιου κακοήθους όγκου μπορεί να προληφθεί, ωστόσο το 20% των συνολικών θανάτων που σημειώνονται στην Ευρώπη οφείλονται στον καρκίνο. Οι συχνότεροι τύποι καρκίνου οι οποίοι προκαλούν και τους περισσότερους θανάτους ετησίως είναι στον πνεύμονα, στο μαστό, στο στόμαχο, στο ήπαρ και στο παχύ έντερο ^[7].

1.3. Επιπολασμός του καρκίνου στην Ελλάδα

Στην Ελλάδα το 2012 καταγράφηκαν 40.971 περιστατικά καρκίνου με τον καρκίνο του πνεύμονα να καταλαμβάνει την πρώτη θέση ^[8]. Το 2014 καταγράφηκαν 17,200 θάνατοι σε άντρες και 11,500 θάνατοι σε γυναίκες, οι οποίοι οφείλονταν σε καρκίνο.

2. ΔΥΣΘΡΕΨΙΑ ΣΕ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

2.1. Ορισμός δυσθρεψίας

Η δυσθρεψία ορίζεται ως μία κατάσταση διατροφικής ανισορροπίας, η οποία χαρακτηρίζεται από έλλειψη ή περίσσεια ενέργειας, πρωτεΐνης και άλλων θρεπτικών συστατικών και προκαλεί μετρήσιμες δυσμενείς επιπτώσεις στη δομή του σώματος και των ιστών, στη λειτουργικότητα του ατόμου και στην κλινική έκβαση ^[9].

Η δυσθρεψία περιλαμβάνει την υποθρεψία και τον υπερσιτισμό. Η έννοια της υποθρεψίας χρησιμοποιείται κυρίως στα πλαίσια ανεπαρκούς πρόσληψης ή απορρόφησης ενέργειας ή πρωτεϊνών. Συχνά συνοδεύεται από ελλείψεις πολλαπλών ή μεμονωμένων μικροθρεπτικών συστατικών ή/και ανόργανων ουσιών, αν και αυτές μπορεί να λάβουν χώρα ανεξαρτήτως της εξάντλησης των μακροθρεπτικών συστατικών και να οδηγήσουν σε συγκεκριμένα σύνδρομα ανεπάρκειας. Η υποθρεψία χαρακτηρίζεται από απώλεια βάρους και αλλαγές στη σύνθεση του σώματος, που περιλαμβάνουν απώλεια του σωματικού λίπους, απώλεια της άλιπης μάζας (αναλογικά μεγαλύτερη στη νόσο σε σχέση με την απλή ασιτία) και μια σχετική αύξηση του όγκου του εξωκυττάριου υγρού^[10]. Η υποθρεψία μπορεί να αναπτυχθεί ως αποτέλεσμα της ανεπάρκειας διαιτητικής πρόσληψης, των αυξημένων απαιτήσεων του οργανισμού σε μία κατάσταση ασθένειας, των επιπλοκών μιας υποκείμενης ασθένειας όπως είναι η κακή απορρόφηση και οι απώλειες θρεπτικών

συστατικών, ή από ένα συνδυασμό αυτών των παραγόντων. Σχετίζεται με αρνητικά αποτελέσματα, όπως είναι η αυξημένη απώλεια μυϊκού ιστού, η καθυστερημένη επούλωση τραυμάτων, τα υψηλά ποσοστά λοίμωξης και επιπλοκών, η αύξηση του χρόνου νοσηλείας στο νοσοκομείο και η αυξημένη νοσηρότητα. Στον ογκολογικό ασθενή η υποθρεψία μπορεί να οδηγήσει στην κατάσταση της καρκινικής καχεξίας. Η καρκινική καχεξία σε προχωρημένο στάδιο μπορεί να αποτελέσει την άμεση αιτία θανάτου των ασθενών [3].

2.2. Επιπολασμός δυσθρεψίας

Η δυσθρεψία είναι η πιο συνηθισμένη συννοσηρότητα σε πληθυσμούς ασθενών με καρκίνο. Ο επιπολασμός της, σε ασθενείς με καρκίνο, κυμαίνεται από 40% έως 80%. Ο θάνατος σχεδόν του 20% των καρκινοπαθών οφείλεται στη δυσθρεψία και στις συνέπειές της [2]. Ο επιπολασμός της διαφοροποιείται ανάλογα με τα εργαλεία διατροφικής εκτίμησης που χρησιμοποιούνται και τον πληθυσμό που εξετάζεται. Οι νοσηλευόμενοι ογκολογικοί ασθενείς διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης υποθρεψίας σε σύγκριση με άλλα νοσηλευόμενα άτομα. Ο κίνδυνος υποθρεψίας σε ηλικιωμένους ασθενείς είναι περίπου 30%, ενώ τριπλασιάζεται σε ασθενείς με κακή λειτουργική απόδοση. Η δυσθρεψία είναι ιδιαίτερα συχνή στους καρκίνους του πεπτικού, του πνεύμονα και της κεφαλής και εμφανίζεται κυρίως με τη μορφή του υποσιτισμού, καθώς παρουσιάζονται ελλείψεις σε ενέργεια, πρωτεΐνη και μικροθρεπτικά συστατικά [2].

2.3. Αιτίες εμφάνισης δυσθρεψίας

Η αιτιολογία της δυσθρεψίας σε ασθενείς με καρκίνο είναι πολύπλοκη και πολυπαραγοντική. Μπορεί να επηρεάζεται από τη θέση και τον τύπο του όγκου, το στάδιο της νόσου, τις παρενέργειες της θεραπείας, την κοινωνικοοικονομική κατάσταση του ασθενούς, την ηλικία, το φύλο, καθώς και από την ευαισθητοποίηση του ιατρικού προσωπικού σχετικά με τη σημασία της διατροφικής κατάστασης για την πρόγνωση και την ποιότητα ζωής των νοσηλευόμενων ασθενών [2]. Ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας κινδύνου για υποσιτισμό είναι το κάπνισμα. Μεταξύ των επιβλαβών επιδράσεων της νικοτίνης, η δράση της στο κεντρικό νευρικό σύστημα οδηγεί σε μειωμένη όρεξη. Τα άτομα αυτά, είναι επιρρεπή σε διαταραχή της γεύσης, πράγμα που οδηγεί σε χαμηλότερη πρόσληψη θρεπτικών ουσιών. Επιπλέον, ο καπνός προκαλεί μία αύξηση του μεταβολικού ρυθμού, οδηγώντας σε απώλεια βάρους.

Ένας ακόμη παράγοντας που χρήζει προσοχής από τους επαγγελματίες υγείας είναι η φυσική κατάσταση και η λειτουργική απόδοση των ασθενών, καθώς τα άτομα με περιορισμένη λειτουργική

ικανότητα έχουν δυσκολίες στην παρασκευή και την πρόσληψη τροφής, καθιστώντας έτσι τη χαμηλή λειτουργική απόδοση ως παράγοντα κινδύνου για απώλεια βάρους ^[11]. Αξίζει να σημειωθεί πως, υπάρχουν έρευνες οι οποίες δείχνουν τη συσχέτιση της παχυσαρκίας με τον κίνδυνο για υποσιτισμό. Αυτό μπορεί να εξηγηθεί από την αμέλεια των φροντιστών υγείας για την απώλεια βάρους των παχύσαρκων ασθενών, ακόμη και γνωρίζοντας ότι η μείωση του βάρους μπορεί να είναι άλιπης μάζας, με αποτέλεσμα τη χειρότερη πρόγνωση. Επίσης, η παχυσαρκία αποτελεί μία χρόνια φλεγμονώδη κατάσταση. Ο επιπολασμός της υποθρεψιάς στους παχύσαρκους ασθενείς είναι περίπου 15% ^[2].

3. ΚΑΡΚΙΝΙΚΗ ΚΑΧΕΞΙΑ

Η καρκινική καχεξία ορίζεται ως ένα πολυπαραγοντικό σύνδρομο, που χαρακτηρίζεται από απώλεια μυϊκής μάζας, ανεξαρτήτως αν υπάρχει απώλεια λιπώδους ιστού, το οποίο είναι αδύνατο να αναστραφεί πλήρως με μία συμβατική διατροφική υποστήριξη και οδηγεί σε προοδευτική μείωση της λειτουργικότητας του ασθενή. Η παθοφυσιολογία χαρακτηρίζεται από αρνητικό πρωτεϊνικό και ενεργειακό ισοζύγιο, τα οποία οφείλονται στο συνδυασμό χαμηλής ενεργειακής πρόσληψης και διαταραγμένου μεταβολισμού ^[12].

Η καχεξία επηρεάζει έως και τα δύο τρίτα του συνόλου των ασθενών με καρκίνο. Περισσότεροι από το 50% των ασθενών με καρκίνο προχωρημένου σταδίου βιώνουν καχεξία, ο επιπολασμός της αυξάνεται σε περισσότερο από 80% πριν από το θάνατο ενώ περισσότεροι από το 20% των θανάτων από καρκίνο οφείλονται σε αυτή ^[13].

Η επίπτωση της καρκινικής καχεξίας εξαρτάται κυρίως από την εντόπιση του καρκίνου αλλά και το στάδιο στο οποίο βρίσκεται. Η εξέλιξη του συνδρόμου ποικίλει ανάμεσα στους διαφορετικούς τύπους καρκίνου, με την καχεξία να είναι πιο συχνή και έντονη στις νεοπλασίες του παγκρέατος, του παχέος εντέρου και του καρκίνου του πνεύμονα, ιδιαίτερα του μη μικροκυτταρικού ^[12]. Η συχνότητα της απώλειας βάρους στους ογκολογικούς ασθενείς κυμαίνεται από 31% έως 87%, αποτελεί ένδειξη κακής πρόγνωσης της νόσου και σχετίζεται αρνητικά με την ποιότητα ζωής και την έκβαση της νόσου. Η καχεξία μειώνει επίσης την ικανότητα των ασθενών να ανεχθούν τη θεραπεία κατά του καρκίνου και αυξάνει την τοξικότητα της χημειοθεραπείας ^[13]. Προκύπτει από τη λειτουργική ανικανότητα του οργανισμού να προσλάβει ή να χρησιμοποιήσει τα θρεπτικά συστατικά της τροφής. Μπορεί να εμφανίζεται δευτερογενώς ως αποτέλεσμα ανικανότητας στην κατάποση ή να σχετίζεται με την ύπαρξη μηχανικής παρεμβολής στο γαστρεντερικό σύστημα όπως απόφραξη, δυσαπορρόφηση,

χειρουργική παρέμβαση ή λόγω της τοξικότητας που σχετίζεται με τη θεραπεία. Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία παρουσιάζουν συμπτώματα όπως ναυτία, έμετος, πόνος, αλλαγές της γεύσης, στοματίτιδες και διάρροια τα οποία συμβάλουν στην απώλεια βάρους. Ακόμη, η κακή ψυχολογική κατάσταση των ασθενών αποτελεί έναν επιπλέον παράγοντα που οδηγεί στην μειωμένη πρόσληψη τροφής και στην απώλεια βάρους. Υπάρχει, ωστόσο, και ένας σημαντικός αριθμός καρκινοπαθών στους οποίους η μειωμένη πρόσληψη τροφής δεν είναι η εμφανής αιτία της καχεξίας.

Τα κριτήρια της καρκινικής καχεξίας είναι ^[12] :

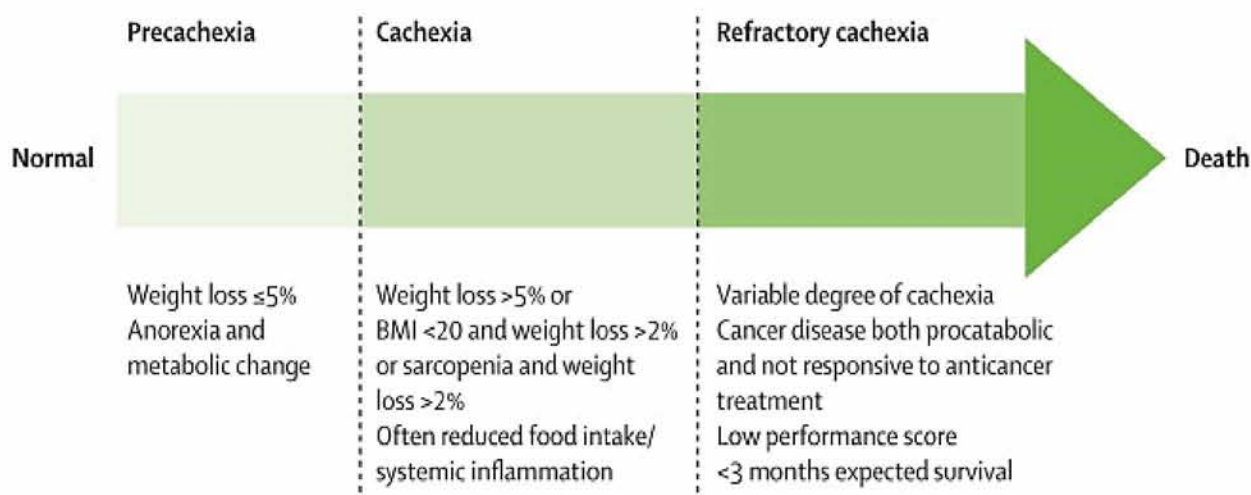
1. Ακούσια απώλεια βάρους > 5% στους τελευταίους 6 μήνες (απουσία ασιτίας)
2. Δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) <20 kg/m² και απώλεια βάρους >2 %
3. Δείκτης απώλειας μυοσκελετικών μυών σε άνδρες <7,26 kg/m² και σε γυναίκες <5,45kg/m² και απώλεια βάρους >2% .

Η καρκινική καχεξία αποτελεί μια συνέχεια τριών σταδίων κλινικής σημασίας.

1ο στάδιο: προκαχεξία (precachexia),

2ο στάδιο: καχεξία (Cachexia) και

3ο στάδιο: καχεξία τελικού σταδίου (Refractory Cachexia).



Εικόνα 1. Ταξινόμηση και αξιολόγηση των τριών σταδίων καχεξίας (Ανατύπωση από: Fearon et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. Lancet Oncol. 2011, 12: 489–95)

Συστήνεται η κλινική εξέταση για την αξιολόγηση του σταδίου της καρκινικής καχεξίας με βάση τα παρακάτω κριτήρια: έλεγχος της μεταβολής του μυϊκού και λιπώδους ιστού κατά τη νόσο, έλεγχος μυϊκής δύναμης, θερμιδικής πρόσληψης, ψυχολογικών επιπτώσεων λόγω απώλειας βάρους και μεταβολών της φυσικής λειτουργικότητας του ασθενούς. Σημαντική είναι η επαναλαμβανόμενη μέτρηση του σωματικού βάρους καθώς επίσης και ο έλεγχος ορισμένων βιοχημικών δεικτών (όπως τα επίπεδα λευκοματίνης) μέσω εργαστηριακών εξετάσεων.

Η σημασία του υπολογισμού του δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) του ασθενούς, μετά τη μέτρηση του βάρους και του ύψους του, περιορίζεται σημαντικά αφού αποτυγχάνει να προσδιορίσει την αναλογία οστών, λίπους, και άλιπης μάζας σώματος. Ωστόσο, ο ΔΜΣ έχει ενσωματωθεί σε διαγνωστικά κριτήρια τα οποία χρησιμοποιούνται για τη διαστρωμάτωση της σοβαρότητας της καχεξίας καρκίνου. Το προτεινόμενο σύστημα βαθμολόγησης είναι το εξής^[14]:

Βαθμολόγηση	ΔΜΣ (kg / m ²)	Απώλεια Σ.Β. (%)	Μέση επιβίωση (μήνες)
Βαθμός 0	≤ 25	σταθερό	29
Βαθμός 1	20 – 25	≥ 2,4	14,6
	≤ 28	2,5 – 6	
Βαθμός 2	20 – 28	2,5 – 6	10,8
	≤ 28	6 – 11	
Βαθμός 3	≤ 20	< 6	7,6
	20 – 28	6 – 11	
	22 – 28	11 – 15	
	≤ 28	> 15	
Βαθμός 4	≤ 20	6 – 11 (ή σταθ.)	4,3
	≤ 22	11 – 15	
	≤ 28	> 15	

3.1. Παθοφυσιολογία καρκινικής καχεξίας

Η καρκινική καχεξία είναι ένα πολυπαραγοντικό σύνδρομο το οποίο χαρακτηρίζεται από συστηματική φλεγμονή η οποία έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της μυϊκής μάζας και τη μείωση του σωματικού βάρους. Στη συστηματική φλεγμονή οφείλεται τόσο η ανορεξία, όσο και ένα σύνολο συμπτωμάτων όπως είναι η κόπωση, οι διαταραχές του ύπνου, η μεταβολή της διάθεσης, η γνωστική δυσλειτουργία και η γενική επιδείνωση της υγείας. Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο η φλεγμονώδης απάντηση οξείας φάσης οδηγεί σε μυϊκή ατροφία δεν είναι πλήρως ξεκάθαρος. Ωστόσο, χαρακτηρίζεται από την παραγωγή κιτονικών (IL – 1, IL – 6, IFN – γ, TNF – α) που οδηγούν σε αυξημένη ηπατική σύνθεση πρωτεϊνών οξείας φάσης. Η καρκινική καχεξία διαφοροποιείται από την αστία και τις άλλες καταστάσεις απώλεια βάρους.

Χαρακτηριστικά καρκινικής καχεξίας / καχεξίας λόγω αστίας		
Μεταβλητή	Αστία	Καρκίνος
Ενεργειακή πρόσληψη	↓	↓(→*)
Ενεργειακή δαπάνη ηρεμίας	↓	↑
Σωματικό λίπος	↓	↓
Σκελετικοί μύες	→	↓
Ήπαρ	↓†	↑‡

Εικόνα 2. Χαρακτηριστικά καρκινικής καχεξίας / καχεξίας λόγω αστίας (Ανατύπωση από: 15. Inui Akio. Cancer Anorexia-Cachexia Syndrome: Current Issues in Research and Management. Cancer J Clin. 2002. 52:72-91)

* Υπάρχουν αρκετές αναφορές ότι οι ασθενείς με καρκίνο (ή τα ζωικά μοντέλα) εμφανίζουν φαινομενικά φυσιολογική πρόσληψη τροφής. Ωστόσο, στις περισσότερες περιπτώσεις, αυτή η πρόσληψη θεωρείται ανεπαρκής έναντι του μειωμένου σωματικού βάρους.

† Ατροφία.

‡ Αυξημένο μέγεθος και μεταβολική δραστηριότητα.

Πρόσφατες μελέτες δείχνουν επίσης ότι η φλεγμονή παίζει ρόλο στην αύξηση της λιπόλυσης στο λιπώδη ιστό και στην αυξημένη μυϊκή πρωτεόλυση. Τα άτομα με καρκινική καχεξία χάνουν περίπου ίσες ποσότητες λίπους και άλιπης μάζας σώματος, διατηρώντας παράλληλα το εξωκυττάριο υγρό και το ενδοκυτταρικό κάλιο. Η απώλεια της άλιπης μάζας είναι κυρίως από τους σκελετικούς μύες^[16].

Η συστηματική φλεγμονή είναι ένα χαρακτηριστικό γνώρισμα της καρκινικής καχεξίας, που υποδεικνύεται από την παραγωγή πρωτεϊνών οξείας φάσης (APR) όπως είναι η C – αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) και το ινωδογόνο. Η CRP θεωρείται ότι είναι ένα ακριβές μέτρο της δραστηριότητας των προ-φλεγμονωδών κυτοκινών που εμπλέκεται στην απώλεια μυϊκής μάζας. Η απόκριση των πρωτεϊνών οξείας φάσης σχετίζεται με τη φλεγμονή, την απώλεια βάρους και την μειωμένη ποιότητα ζωής και δρα αρνητικά στην επιβίωση των ογκολογικών ασθενών. Με αυτόν τον τρόπο αυξάνεται ο καταβολισμός των μυών και τα αμινοξέα που είναι απαραίτητα για τον μυϊκό αναβολισμό, χρησιμοποιούνται για τον αναβολισμό της πρωτεΐνης. Τα εικοσανοειδή μεσολαβούν επίσης για τη φλεγμονή. Η σηματοδότηση μέσω των κυτοκινών και των μονοπατιών μυοστατίνης / ακτιβίνης παίζουν σημαντικό ρόλο στην ανορεξία.

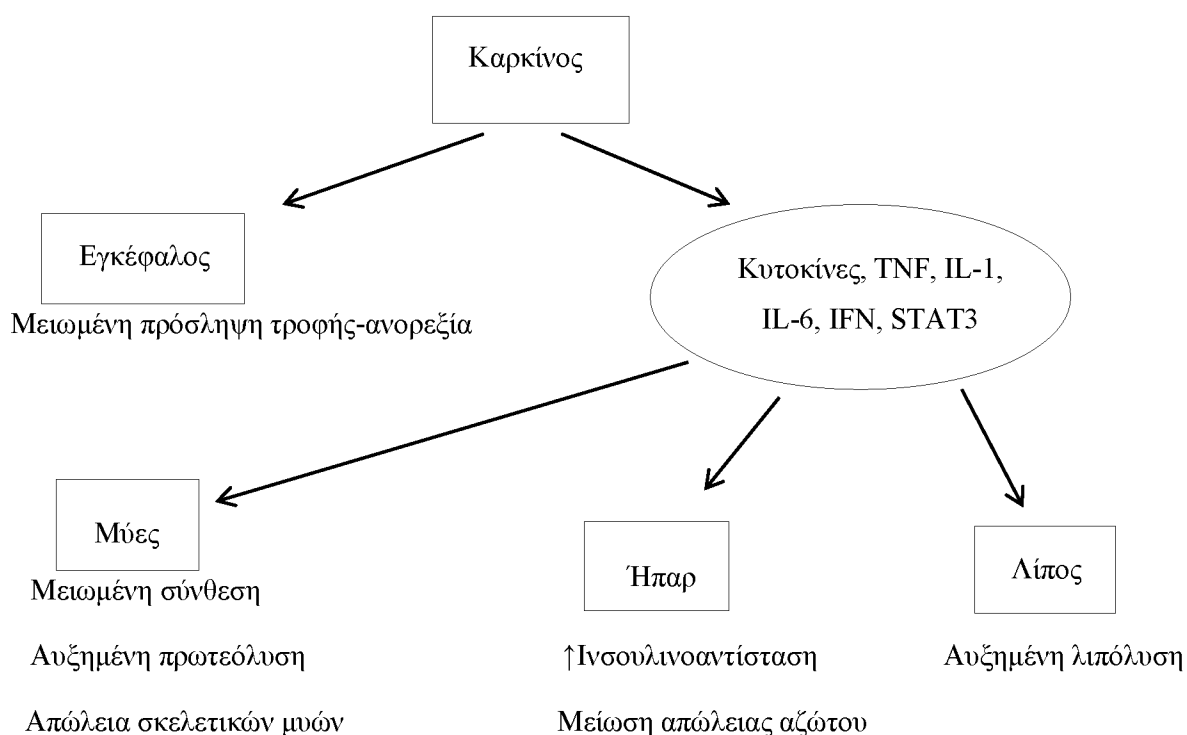
Πολυάριθμες κυτοκίνες, συμπεριλαμβανομένου του παράγοντα νέκρωσης όγκου – α (TNF – α), της ιντερλευκίνης – 1 (IL – 1), της ιντερλευκίνης – 6 (IL – 6), και της ιντερφερόνης – γ (IPN – γ), φαίνεται πως παίζουν ένα ρόλο στην αιτιολογία της καρκινικής καχεξίας. Οι κυτοκίνες μεταφέρονται δια μέσου του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, όπου αλληλεπιδρούν με την επιφάνεια του αυλού των ενδοθηλιακών κυττάρων του εγκεφάλου, προκαλώντας την απελευθέρωση ουσιών που επηρεάζουν την όρεξη. Υποδοχείς του TNF – α και της IL – 1 βρέθηκαν στις υποθαλαμικές περιοχές του εγκεφάλου, οι οποίες ρυθμίζουν την πρόσληψη τροφής. Η ανορεξία που προκαλείται τόσο από τον TNF – α, όσο και από την IL – 6 μπορεί να μπλοκαριστεί από αναστολείς της κυκλοοξυγενάσης, γεγονός που υποδηλώνει ότι μια προσταγλανδίνη, όπως η PGE₂, μπορεί να είναι ο άμεσος μεσολαβητής της καταστολής της όρεξης.

Ο TNF – α αυξάνει τη γλυκονογένεση, τη λιπόλυση και την πρωτεόλυση και μειώνει τη σύνθεση των πρωτεϊνών, των λιπιδίων και του γλυκογόνου. Προάγει επίσης το σχηματισμό της ιντερλευκίνης IL – 1, και διεγείρει την έκφραση των διαζευκτικών πρωτεϊνών UCP2 και UCP3 στους σκελετικούς μύες. Παρά το γεγονός ότι ο TNF – α επάγει τα συμπτώματα της καρκινικής καχεξίας, η αναστολή του δεν έχει αποδειχθεί ότι τη σταματάει ή την αντιστρέφει. Αυτό δείχνει ότι, ακόμη και αν ο TNF – α εμπλέκεται στην εξέλιξη της καχεξίας, δεν είναι ο αποκλειστικός υπεύθυνος παράγοντας για τις επιδράσεις που παρατηρούνται στους καχεκτικούς ασθενείς.

Οι συγκεντρώσεις της ιντερλευκίνης IL – 1 είναι αυξημένες στους καχεκτικούς ασθενείς και προκαλούν παρόμοια αποτελέσματα με τον TNF – α. Η IL – 1 επάγει την ανορεξία στους

καχεκτικούς ασθενείς, δεδομένου ότι προκαλεί αύξηση στις συγκεντρώσεις της τρυπτοφάνης στο πλάσμα, η οποία με τη σειρά της αυξάνει τα επίπεδα της σεροτονίνης, προκαλώντας πρόωρο κορεσμό και καταστολή της πείνας. Επομένως, η αυξημένη τρυπτοφάνη, που οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή σεροτονίνης από τον υποθάλαμο, συνδέεται επίσης με την ανορεξία. Αντικρουόμενες μελέτες δείχνουν ότι, η IL – 1 δεν επηρεάζει την πρόσληψη τροφής ή την απώλεια βάρους, γεγονός που υποδηλώνει ότι η IL – 1 έχει μια τοπική επίδραση σε ένα συγκεκριμένο ιστό ή οι εξωγενείς δόσεις της IL – 1 πρέπει να είναι μεγαλύτερες προκειμένου να προκληθεί η κατάσταση της καχεξίας.

Η ιντερλευκίνη IL – 6 είναι ένας σημαντικός μεσολαβητής στον αμυντικό μηχανισμό του ανθρώπου μέσω της ρύθμισης των ανοσοαποκρίσεων. Τα επίπεδα συγκέντρωσης της IL – 6 αυξάνουν την τρανσφερίνη στους ογκολογικούς ασθενείς. Η συγκέντρωση της IL – 6 είναι υψηλότερη σε ασθενείς με καχεξία από ότι σε ασθενείς με σταθερό βάρος. Παρά το γεγονός ότι η IL – 6 παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της καχεξίας, δεν θεωρείται να είναι ο μόνος υπεύθυνος παράγοντας με έμμεση δράση, πράγμα που υποδεικνύεται από την αποτυχία ανάπτυξης καχεξίας όταν αυτή χορηγείται σε πειραματόζωα. Ως εκ τούτου, είναι πιθανό ότι μια περίπλοκη αλληλεπίδραση όλων αυτών των παραγόντων είναι υπεύθυνη για την καχεξία. Ωστόσο, δεδομένου ότι υπάρχει περιορισμένη διακύμανση των επιπέδων των κυκλοφορούντων κυτοκινών, οι οποίες παράγονται από απομονωμένα περιφερικά μονοπύρηννα κύτταρα, πιθανολογείται ότι η τοπική παραγωγή κυτοκινών σε προσβεβλημένους ιστούς είναι πιο σημαντική και σχετική με την καχεξία από τη συστηματική κυκλοφορία αυτών των παραγόντων ^[16].



Εικόνα 3: Ο ρόλος της συστηματικής φλεγμονής, λόγω καρκινικής καχεξίας, μέσω μεταβολικών μονοπατιών και η επίδρασή της στα όργανα (Ανατύπωση από: Tomoyoshi et al. Cancer cachexia, mechanism and treatment. World J Gastrointest Oncol. 2015. 7(4): 17-29)

3.2. Αύξηση μεταβολικής δραστηριότητας

Ένας αριθμός παραγόντων σε ασθενείς με καρκίνο είναι γνωστό ότι αυξάνουν τη μεταβολική δραστηριότητα, οδηγώντας στην κινητοποίηση του λιπώδους και μυϊκού ιστού σε μη φυσιολογικά επίπεδα τα οποία προκαλούν σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα ^[16]. Η απώλεια βάρους στους καχεκτικούς ασθενείς προκύπτει τόσο από την απώλεια σκελετικών μυών όσο και λιπώδους ιστού. Παρατηρείται μια αύξηση στο μυϊκό καταβολισμό των πρωτεϊνών που οδηγεί σε μια καθαρή απώλεια της μυϊκής μάζας. Αυτή η ανισορροπία μεταξύ πρωτεϊνοσύνθεσης και αποδόμησης της πρωτεΐνης είναι ένα βασικό χαρακτηριστικό της διαταραχής του μεταβολισμού στην καρκινική καχεξία. Έχει παρατηρηθεί ότι ο ρυθμός του καταβολισμού της μυϊκής πρωτεΐνης αυξάνεται, ενώ η σύνθεση νέων πρωτεϊνών μειώνεται, με αποτέλεσμα τη διάσπαση των πρωτεϊνών. Στη διαδικασία αυτή, μπορεί επίσης να συμβάλλει η αυξημένη ενεργειακή δαπάνη του οργανισμού. Η ενεργειακή δαπάνη ηρεμίας (REE) αυξάνεται στην καχεξία, και αποτελεί περίπου το 70% των συνολικών ημερήσιων ενεργειακών αναγκών (TEE) σε κατάσταση ανάπαυσης. Η REE στους ογκολογικούς ασθενείς καθορίζεται σε μεγάλο βαθμό από τον τύπο του όγκου και το στάδιο της νόσου. Η μεγαλύτερη αύξηση στην ενεργειακή δαπάνη ηρεμίας παρατηρείται σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα ή του παγκρέατος τελικού σταδίου.

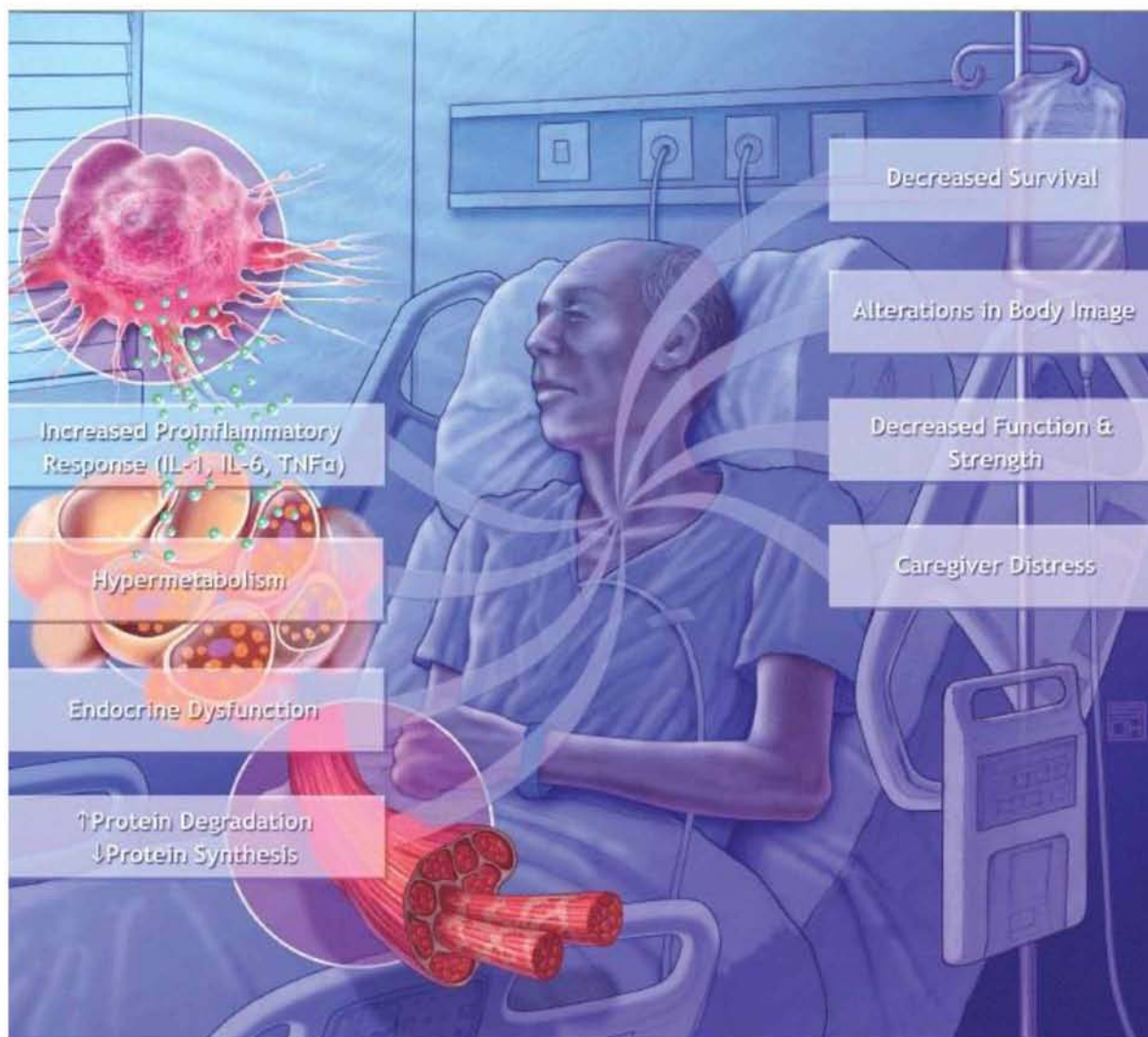
Επιπρόσθετα, τα ορεξιγόνα και ανορεξιγόνα σήματα είναι γνωστό ότι μειώνουν και αυξάνουν, αντιστοίχως, τη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, η οποία ρυθμίζει την ενεργειακή δαπάνη με την ενεργοποίηση της θερμογένεσης στο φαιό λιπώδη ιστό και στους μύες, μέσω της επαγωγής της μιτοχondριακής πρωτεΐνης απόζευξης (UCP). Η ενεργοποίηση της UCP στους μύες και λευκό λιπώδη ιστό από κυτοκίνες μπορεί να είναι ένας μοριακός μηχανισμός που αυξάνει τη θερμογένεση και την απώλεια μυϊκής μάζας ^[16].

3.3. Γαστρεντερική δυσλειτουργία

Ένας ακόμη παράγοντας που συμβάλλει στην εμφάνιση της καχεξίας δευτερογενώς, είναι η γαστρεντερική δυσλειτουργία. Οι ογκολογικοί ασθενείς παρουσιάζουν συχνά ανεπιθύμητες παρενέργειες οι οποίες σχετίζονται με το είδος της θεραπείας. Οι αλλαγές στη γεύση και την οσμή σε

ασθενείς με καρκίνο οδηγούν συχνά σε αποστροφή σε συγκεκριμένα τρόφιμα, όπως το κρέας. Οι αλλαγές στην ικανότητα να αναγνωρίσουν και να δοκιμάσουν τη γλυκύτητα στα τρόφιμα συμβαίνουν σε πάνω από το ένα τρίτο των ασθενών, ενώ η πικρή, η ξινή και η αλμυρή γεύση επηρεάζονται λιγότερο συχνά. Οι αλλαγές αυτές στη γεύση και την οσμή, συσχετίζονται με μειωμένη πρόσληψη θρεπτικών συστατικών και μειωμένη απόκριση στη θεραπεία, και παίζουν καθοριστικό ρόλο στην εξέλιξη του όγκου, περιλαμβανομένης της μετάστασης. Οι πιθανοί παράγοντες που επηρεάζουν τη γεύση και οδηγούν τους ασθενείς στην κατανάλωση συγκεκριμένων τροφίμων είναι η ανεπάρκεια ψευδαργύρου, οι μεταβολές των νευροπεπτιδίων στον εγκέφαλο, όπως το NPY και τα οπιοειδή πεπτίδια ^[15]. Τα σήματα κορεσμού από το γαστρεντερικό σωλήνα βοηθούν στη ρύθμιση της όρεξης και στην πρόσληψη τροφής. Ο πρόωρος κορεσμός είναι ένα χαρακτηριστικό των ασθενών με καρκινική καχεξία. Αυτό μπορεί να σχετίζεται με την αυξημένη δραστηριότητα των προφλεγμονωδών κυτοκινών, όπως η IL – 1β και του παράγοντα απελευθέρωσης της κορτικοτροπίνης (CRF), τα οποία αποτελούν ένα ισχυρό ανορεξιογόνο σήμα. Ο παράγοντας CRF πιθανόν εμπλέκεται στην ενεργοποίηση μεταβολών στη γαστρεντερική κινητικότητα η οποία παρατηρείται κατά τη διάρκεια της έκθεσης στο στρες. Έτσι καθυστερεί η γαστρική εκκένωση η οποία οδηγεί σε πρόωμο κορεσμό και μειωμένη πρόσληψη τροφής.

Οι αντικαρκινικές θεραπείες επίσης, αποτελούν σημαντική αιτία υποθρεψίας. Συχνά αναφέρονται παρενέργειες όπως ναυτία, έμετος, απώλεια όρεξης, κοιλιακές κράμπες, διάρροια, στοματίτιδα, βλεννογονίτιδα, και παραλυτικός ειλός. Η κυτταροτοξική δράση των αντικαρκινικών θεραπειών είναι υπεύθυνη για την πρόκληση σοβαρών γαστρεντερικών επιπλοκών, οι οποίες έχουν ως αποτέλεσμα τη μειωμένη πρόσληψη τροφής, τη διαταραχή του μεταβολισμού και τη μειωμένη απορρόφηση θρεπτικών συστατικών ^[15].



Εικόνα 4: Παθοφυσιολογία και επίδραση της καρκινικής καχεξίας (Ανατύπωση από: Dev R, Wong A, et al. The Evolving Approach to Management of Cancer Cachexia. *Oncology Journal*. 2017)

4. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΘΡΕΨΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

Απαραίτητη είναι η ανίχνευση του διατροφικού κινδύνου σε όλους τους ογκολογικούς ασθενείς με σκοπό να αναγνωρισθούν τα άτομα που βρίσκονται σε κίνδυνο για σχετιζόμενες με τη διατροφή επιπλοκές (κυρίως δυσθρεψία). Για την ανίχνευση του διατροφικού κινδύνου μπορούν να χρησιμοποιηθούν διάφορες μέθοδοι, οι οποίες είναι ^[17] :

1. Ανθρωπομετρικές παράμετροι και μέθοδοι ανάλυσης σύστασης σώματος (π.χ. ΔΜΣ, μεταβολή στο σωματικό βάρος, περιφέρεια μέσου μύος βραχίονα – για εκτίμηση μυϊκής μάζας, δερματοπτυχές τρικεφάλου – για εκτίμηση λιπώδους μάζας, βιοηλεκτρική εμπέδηση, αξονική τομογραφία)
2. Ποσοτικός προσδιορισμός βιοχημικών δεικτών (π.χ. αλβουμίνη, τρανσφερίνη, ισοζύγιο αζώτου, δείκτες φλεγμονής),
3. Ερωτηματολόγια – εργαλεία ανίχνευσης διατροφικού κινδύνου και διατροφικής αξιολόγησης,
4. Εκτίμηση διαιτητικής πρόσληψης.

4.1. Ανθρωπομετρικές παράμετροι

Στο 30% των ογκολογικών ασθενών παρατηρείται απώλεια βάρους μεγαλύτερη από το 5% του συνήθους σωματικού τους βάρους και το ένα πέμπτο των θανάτων οφείλονται στην καχεξία. Η κλινικά σημαντική απώλεια βάρους συσχετίζεται με μειωμένη ποιότητα ζωής και αυξημένη νοσηρότητα ^[17]. Ωστόσο, σε παχύσαρκους ογκολογικούς ασθενείς, η μεταβολή του βάρους και ο ΔΜΣ είναι ανεπαρκείς δείκτες πρόγνωσης της νόσου. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι ο ΔΜΣ δε συνυπολογίζει τη μείωση στη λήψη τροφής ή τις κλινικώς σημαντικές μεταβολές στο βάρος που ουσιαστικά αναλογούν σε κυτταρική μάζα. Έτσι, στους παχύσαρκους ασθενείς (ΔΜΣ >30 kg / m²), με καρκίνο προχωρημένου σταδίου, ο αυξημένος ΔΜΣ μπορεί να συσχετίζεται με μεγαλύτερης διάρκειας επιβίωση, ενώ η αύξηση του σωματικού βάρους και επομένως του ΔΜΣ αποτελεί έναν κακό προγνωστικό δείκτη σε ορισμένους τύπους καρκίνου, όπως ο καρκίνος του μαστού ^[18]. Παρ' όλα αυτά, τόσο στους ασθενείς με κανονικό βάρος όσο και στους παχύσαρκους, όταν η νόσος συνοδεύεται με απώλεια βάρους και ταυτόχρονη εξασθένηση των σκελετικών μυών η ανταπόκριση στην αντινεοπλασματική θεραπεία μειώνεται και αυξάνεται η θνητότητα ^[19].

Για τον ακριβή προσδιορισμό της απώλειας βάρους και την παρακολούθηση της λειτουργικής κατάστασης των ασθενών χρησιμοποιούνται διάφορα εργαλεία στην κλινική πράξη. Η μέθοδος της βιοηλεκτρικής εμπέδησης (BIA), η μέθοδος διπλής ενέργειας φωτονιακής απορροφησιομέτρησης (DEXA) και η αξονική – υπολογιστική τομογραφία (CT) χρησιμοποιούνται για τον υπολογισμό λιπώδους και άλιπης μάζας σώματος. Μπορεί να εκτιμηθεί επίσης, και η κατανομή των σωματικών υγρών στον ενδοκυττάριο και εξωκυττάριο χώρο. Άλλες ανθρωπομετρικές παράμετροι που εξετάζονται για την εκτίμηση της μυϊκής μάζας ή της μυϊκής δύναμης των ασθενών είναι η περίμετρος μέσου βραχίονα, οι δερματοπτυχές και η χειροδυναμομέτρηση. Οι δείκτες αυτοί, συσχετίζονται με την υποθρεψία στους ογκολογικούς ασθενείς ^[18].

4.2. Βιοχημικοί Δείκτες

Έχει γίνει προσπάθεια συσχέτισης των βιοχημικών δεικτών με την κατάσταση θρέψης και κατά συνέπεια με την πρόγνωση των ασθενών με καρκίνο. Ανάμεσα σε μία ευρεία ομάδα δεικτών, συμπεριλαμβανομένων της αιμοσφαιρίνης, της λευκοματίνης, της CRP, της γκρελίνης, της αδιπονεκτίνης, της λεπτίνης και του αυξητικού παράγοντα IGF – 1, φαίνεται η μέτρηση της CRP να παρουσιάζει το μεγαλύτερο ενδιαφέρον ^[20]. Τα αυξημένα επίπεδα της CRP σχετίζονται με την αυξημένη σωματική κόπωση και τη μειωμένη λειτουργική ικανότητα των ασθενών με καρκίνο προχωρημένου σταδίου. Παρ' όλα αυτά, η καχεξία είναι μία κατάσταση η οποία μπορεί να υπάρξει και χωρίς εμφανή συστηματική φλεγμονή. Παράλληλα, τα επίπεδα της CRP μπορούν να αυξηθούν κατά τη διάρκεια οποιασδήποτε φλεγμονώδους κατάστασης του οργανισμού. Στους ογκολογικούς ασθενείς, παρατηρείται ταυτόχρονη αύξηση των τιμών της CRP και της ιντερλευκίνης – 8 και μείωση των επιπέδων της αλβουμίνης ανεξάρτητα από τον τύπο του καρκίνου ^[19]. Η αλβουμίνη ορού αποτελεί καλό προγνωστικό παράγοντα για τη διάρκεια της νοσοκομειακής περίθαλψης και συνδέεται με την κακή έκβαση της νόσου. Ωστόσο, δε φαίνεται να αποτελεί αξιόπιστο προγνωστικό παράγοντα της θρεπτικής κατάστασης. Παρά το γεγονός ότι, η αλβουμίνη ορού χρησιμοποιείται συχνά για την αξιολόγηση της διατροφικής κατάστασης, αποτελεί περισσότερο μια ένδειξη για τη βαρύτητα της νόσου, παρά για την παρουσία υποθρεψίας. Δεν συνιστάται ως μοναδικός προγνωστικός δείκτης της διατροφικής κατάστασης λόγω της επίδρασης της φλεγμονώδους κατάστασης της νόσου και των διάφορων παραγόντων που μπορεί να επηρεάσουν την τιμή της. Ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα της ανακρίβειας στη χρήση της αλβουμίνης ως δείκτη θρέψης, είναι το γεγονός ότι συχνά βρίσκεται σε φυσιολογικά επίπεδα στον ορό ατόμων με ψυχογενή ανορεξία, μιας χαρακτηριστικής ομάδας με υποσιτισμό ^[17]. Η υπολευκοματιναιμία, χωρίς την ταυτόχρονη αυξημένη συγκέντρωση της CRP, δεν συσχετίζεται με χαμηλότερα επίπεδα επιβίωσης ^[21].

Τα επίπεδα της CRP και της αλβουμίνης ορού συμπεριλαμβάνονται σε έναν προγνωστικό δείκτη, γνωστό ως Glasgow Prognostic Score (GPS), ο οποίος προτείνει τη σταδιακή επιδείνωση της πρόγνωσης με την αύξηση της βαθμολογίας. Η βαθμολογία συνδυάζει τις μετρήσιμες τιμές της CRP και της αλβουμίνης ορού και καθορίζεται ως εξής: ασθενείς με αυξημένη CRP (>10 mg/l) και υποαλβουμιναιμία (<3,5 g/l) παίρνουν 2 βαθμούς, ασθενείς στους οποίους μόνο μία από τις δύο μεταβολικές διαταραχές είναι παρούσα παίρνουν 1 βαθμό, και εκείνοι που δεν παρουσιάζουν τίποτε από τα 2 παίρνουν 0 βαθμούς. Παρόλα αυτά, η βαθμολογία 1 φαίνεται πιο συχνά να οφείλεται στην αυξημένη CRP.

Βασισμένο στο GPS είναι το τροποποιημένο GPS (mGPS), το οποίο χρησιμοποιεί τις ίδιες παραμέτρους με το αρχικό GPS (CRP και αλβουμίνη), αλλά δίνει έμφαση στην παρουσία φλεγμονής.

Το mGPS έχει καλύτερη συσχέτιση με την επιβίωση ενώ και οι δύο δείκτες έχουν προγνωστική αξία ανεξάρτητα από το στάδιο της νόσου ή τον τύπο του καρκίνου και είναι εύκολα μετρήσιμοι ^[22].

4.3. Ερωτηματολόγια – εργαλεία

Για την εκτίμηση της κατάστασης θρέψης και την ανίχνευση του διατροφικού κινδύνου των ασθενών, διατίθενται διάφορα διατροφικά εργαλεία. Ο στόχος είναι η έγκαιρη διάκριση των ασθενών που βρίσκονται σε κίνδυνο υποθρεψίας και η επιλογή της κατάλληλης θεραπευτικής προσέγγισης. Η αξιολόγηση αποτελεί ουσιαστικά μία σύντομη εκτίμηση, η οποία πρέπει να επαναλαμβάνεται σε κατάλληλα χρονικά διαστήματα για να κρίνεται η απαίτηση για διατροφική παρέμβαση και εξετάζονται τα αποτελέσματά της (π.χ. ανά δεκαπενθήμερο, μηνιαία, ανά 6 μήνες, ανάλογα με την περίπτωση) ^[5].

Η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Κλινικής Διατροφής και Μεταβολισμού (ESPEN) συστήνει το Malnutrition Universal Screening Tool (MUST), το Nutritional Risk Screening (NRS – 2002) και το Mini Nutritional Assessment (MNA) κυρίως για γηριατρικούς ασθενείς. Το Subjective Global Assessment (SGA) είναι διαμορφωμένο για ογκολογικούς ασθενείς προχωρημένου σταδίου και βασισμένο στο ιατρικό ιστορικό και την υποκειμενική ιατρική εξέταση. Το Patient Generated - Subjective Global Assessment (PG-SGA), το οποίο βασίζεται στο SGA, είναι ένα αξιόπιστο εργαλείο το οποίο έχει υιοθετηθεί από την Αμερικανική Διαιτητική Εταιρεία. Η Αμερικανική Εταιρεία Παρεντερικής και Εντερικής Διατροφής συστήνει το Malnutrition Screening Tool (MST) ως ένα γρήγορο και απλό εργαλείο για το διατροφικό έλεγχο ^[18].

Τα παραπάνω διατροφικά εργαλεία είναι ευρέως χρησιμοποιούμενα για τον εντοπισμό των ασθενών που είναι σε κίνδυνο για υποθρεψία ή παρουσιάζουν ήδη εγκατεστημένη υποθρεψία. Είναι ιδιαίτερα σημαντικά αφού η αξιολόγηση και η πρόβλεψη της διατροφικής κατάστασης των ασθενών, συσχετίζεται με την ανταπόκριση στη θεραπεία, την έκβαση της νόσου, τη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο και τη θνησιμότητα. Αξίζει να σημειωθεί ότι τα συγκεκριμένα εργαλεία δε διαχωρίζουν την υποθρεψία από την καχεξία, ωστόσο υπάρχουν εργαλεία τα οποία είναι σε θέση να εντοπίσουν και να διακρίνουν την ανορεξία και την καχεξία στους ογκολογικούς ασθενείς ^[24].

Για τον έλεγχο της λειτουργικής κατάστασης των ασθενών, εφαρμόζονται δοκιμές φυσικής απόδοσης, οι οποίες συσχετίζονται με την κλινική έκβαση της νόσου και την ανοχή στη θεραπεία (Timed Up and Go – TUG, gait speed, Short Physical Performance Battery – SPPB) ^[24]. Παράλληλα, μπορεί να αξιολογηθεί η συννοσηρότητα ^[25] και το συμπτωματικό φορτίο των ογκολογικών ασθενών με το Edmonton Symptom Assessment Scale (ESAS), το οποίο αντανακλά την κατάσταση υγείας τους ^[26].

Μία ευρέως χρησιμοποιούμενη μέθοδος για την εκτίμηση της έκβασης της νόσου και την εκτίμηση του τρόπου με τον οποίο η νόσος επηρεάζει τις καθημερινές δυνατότητες διαβίωσης του ασθενούς, με σκοπό να καθοριστεί η κατάλληλη θεραπεία και η πρόγνωση, είναι η κλίμακα ECOG Performance Status (ECOG – PS) ^[27].

5. ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ ΚΑΡΚΙΝΙΚΗΣ ΚΑΧΕΞΙΑΣ

Η παρουσία της καρκινικής καχεξίας έχει μεγάλη επίδραση τόσο στην έκβαση της ασθένειας και την επιβίωση, όσο και στην ποιότητα ζωής των ασθενών.

Συγκεκριμένα, οι ασθενείς με μεγαλύτερη απώλεια βάρους παρουσιάζουν μειωμένη ανταπόκριση στη θεραπεία και αυξημένη τοξικότητα ^[4]. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της δόσης της θεραπείας, πράγμα που δεν επιφέρει τα επιθυμητά κλινικά αποτελέσματα. Επιπλέον, στην περίπτωση που απαιτείται χειρουργική επέμβαση, η καχεξία, συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο μετεγχειρητικών μολύνσεων, αυξημένη ανάγκη αποκατάστασης των νοσηλευόμενων ασθενών και κατά συνέπεια μεγαλύτερη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο ^[28]. Η μεγάλη διάρκεια της θεραπείας και οι παρεμβάσεις για την αντιμετώπιση των προβλημάτων που προκύπτουν από την τοξικότητα της θεραπείας, αυξάνουν το κόστος περίθαλψης των ασθενών συγκριτικά των υπολοίπων ^{[2], [29]}.

Στις συνέπειες του συνδρόμου, περιλαμβάνονται επίσης, η ανοσοκαταστολή και η διαταραγμένη λειτουργικότητα των Τ κυτταροτοξικών λεμφοκυττάρων που κάνουν τους ασθενείς επιρρεπείς σε λοιμώξεις ^[30]. Συχνά παρατηρείται μειωμένη κινητικότητα και λειτουργικότητα συστημάτων λείων μυών, όπως αυτό του αναπνευστικού και του κυκλοφορικού ^{[31], [32]} και οι ασθενείς βιώνουν έντονα δυσάρεστα συμπτώματα όπως ο πόνος και η εξάντληση, καθώς η καχεξία εξελίσσεται ^[33]. Τα παραπάνω είναι υπεύθυνα για τη μειωμένη κινητικότητα και αυτονομία των ασθενών. Η αυξημένη κόπωση, η μειωμένη φυσική δραστηριότητα και το έντονο στρες των ασθενών έχουν ψυχοκοινωνικές επιπτώσεις τόσο στους ίδιους τους ασθενείς όσο και στο οικογενειακό τους περιβάλλον. Όπως είναι φυσικό, λόγω όλων των παραπάνω παραγόντων, η παρουσία του συνδρόμου σχετίζεται άμεσα με τη μειωμένη ποιότητα ζωής και την αύξηση της θνητότητας ^[4].

6. ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΝΤΙΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΤΗΝ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΘΡΕΨΗΣ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

Η διατροφική κατάσταση ενός ασθενούς με καρκίνο μπορεί να επηρεαστεί από τον όγκο, την χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία, και από τις επιπλοκές που σχετίζονται με την εν λόγω θεραπεία. Η αντινεοπλασματική θεραπεία δεν περιορίζεται αποκλειστικά στους κακοήθεις κυτταρικούς πληθυσμούς. Επηρεάζονται παράλληλα και οι φυσιολογικοί ιστοί με αποτέλεσμα να προκληθούν μία σειρά συμπτωμάτων με δυσμενή αποτελέσματα στη διατροφική κατάσταση του ασθενούς. Οι ασθενείς με καρκίνο, συχνά παρουσιάζουν μεγάλη απώλεια βάρους στην έναρξη ή κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη τοξικότητα (π.χ. αναιμία) ^[34]. Παράλληλα, η ανταπόκριση των ασθενών στη χημειοθεραπεία ενδέχεται να επηρεαστεί από την επαγόμενη τοξικότητα, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη δοσολογία, σε καθυστέρηση στη χορήγηση της θεραπείας ή ακόμη και στην οριστική διακοπή της ^{[35], [36]}. Είναι ωστόσο σημαντικό να αποφευχθεί η τοξικότητα που σχετίζεται με τη θεραπεία διότι η καθυστέρηση ή η διακοπή της θεραπείας, μπορεί να επιτρέψει στον όγκο να αναπτυχθεί εκ νέου, πράγμα το οποίο οδηγεί σε αυξημένη θνησιμότητα ^[36].

Οι πιο συχνές και ανεπιθύμητες παρενέργειες της χημειοθεραπείας είναι η ανορεξία, ο πρώιμος κορεσμός, η αλλοίωση της γεύσης και της οσμής, η απέχθεια για ορισμένα τρόφιμα, η ξηροστομία, η ναυτία, ο έμετος, η βλεννογονίτιδα, η δυσκοιλιότητα και η διάρροια, ενώ μπορεί επίσης να προκληθούν κοιλιακές κράμπες, μετωρισμός, παραλυτικός ειλέος και δυσασπορρόφηση ^[37]. Η γεύση και η οσμή επηρεάζονται, δεδομένου ότι η χημειοθεραπεία επηρεάζει τα ταχέως πολλαπλασιαζόμενα κύτταρα. Για παράδειγμα, οι υποδοχείς της γεύσης που βρίσκονται στη γλώσσα, έχουν διάρκεια ζωής περίπου 10 ημέρες, ως εκ τούτου, οι υποδοχείς αυτοί θα καταστραφούν από τη χημειοθεραπεία και αυτό θα οδηγήσει σε μεταβολές της γεύσης. Οι μεταβολές αυτές μπορεί να διαρκέσουν για μερικές ώρες ή ακόμη και για μήνες και οδηγούν τον ασθενή σε μειωμένη πρόσληψη τροφής και μειωμένη ποιότητα ζωής ^[37]. Με αυτόν τον τρόπο, μπορεί να προκληθεί περαιτέρω απώλεια βάρους, καθώς και να μειωθεί η ανοχή στη χημειοθεραπεία.

Οι επιπλοκές που σχετίζονται με τη θεραπεία εξαρτώνται τόσο από το είδος της θεραπείας όσο και από τη δόση ή το χρονοδιάγραμμα που θα χρησιμοποιηθεί. Η τοξικότητα της θεραπείας και οι ανεπιθύμητες παρενέργειές της μπορούν να αξιολογηθούν και να ταξινομηθούν με ένα τυποποιημένο σύνολο κριτηρίων, γνωστό ως Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) ^[38]. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, η δοσολογία της χημειοθεραπείας θα μπορούσε να μειωθεί ώστε να μειωθεί η τοξικότητα. Η δόση θα πρέπει να προσαρμόζεται σύμφωνα με διάφορους παράγοντες. Είναι σημαντικό επομένως, να αξιολογείται η διατροφική κατάσταση των ασθενών, όπως το επίπεδο

της υποθρεψίας, η απώλεια βάρους και άλιπης μάζας σώματος και η συστηματική φλεγμονή (επίπεδα CRP, αλβουμίνης), πριν χορηγηθεί η κατάλληλη αντινεοπλασματική θεραπεία. Ωστόσο, μία μειωμένη δοσολογία θα μπορούσε να μειώσει την αποτελεσματικότητα της χημειοθεραπείας. Ως εκ τούτου, η διατροφική παρέμβαση, για τη βελτίωση της διατροφικής κατάστασης και τη μείωση της συστηματικής φλεγμονής, μπορεί να είναι μια καλή προσέγγιση για τη βέλτιστη αποτελεσματικότητα της θεραπείας και τη μείωση της τοξικότητας. Επιπλέον, η διατροφική υποστήριξη μπορεί να βελτιώσει την ηπατική και νεφρική λειτουργία (π.χ. υψηλότερα επίπεδα αλβουμίνης και βελτιωμένη λειτουργία των ενζύμων CYP-450) και μπορεί να σταθεροποιήσει ή να αυξήσει την μυϊκή μάζα σώματος και / ή το σωματικό βάρος. Για το λόγο αυτό, θα πρέπει να αποτελεί μέρος της θεραπείας των ασθενών με καρκινική καχεξία ^[39]. Η αντικαρκινική θεραπεία σε συνδυασμό με την κατάλληλη διατροφική υποστήριξη μπορούν να μειώσουν την ανάπτυξη του όγκου, να βελτιώσουν τα κλινικά αποτελέσματα, μειώνοντας τις επιπλοκές της νόσου και της θεραπείας και να οδηγήσουν τελικά στη βελτίωση της ποιότητας ζωής του ασθενούς ^[40].

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

7. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Πρόκειται για μία προοπτική μελέτη καταγραφής. Το δείγμα συλλέχθηκε από την ‘ΓΕΝΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ – ΠΑΤΣΙΔΗΣ ΕΥΤΥΧΙΟΣ’ Λάρισας.

Τα στοιχεία που συλλέχθηκαν, αποτελούν πληροφορίες σχετικές με τα δημογραφικά και κοινωνικά στοιχεία των ασθενών, με ανθρωπομετρικές μεταβλητές καθώς και με πληροφορίες που συλλέχθηκαν μέσω των εξειδικευμένων εργαλείων αξιολόγησης κατάστασης θρέψης και λειτουργικής κατάστασης. Τέλος, έγινε συλλογή στοιχείων από το αρχείο της Κλινικής ‘ΓΕΝΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ – ΠΑΤΣΙΔΗΣ ΕΥΤΥΧΙΟΣ’ Λάρισας, που αφορούσαν βιοχημικά δεδομένα των ασθενών καθώς και πληροφορίες από τις σχετικές ιστολογικές εξετάσεις και βιοψίες των όγκων των ασθενών.

Η μελέτη έλαβε την απαιτούμενη έγκριση από την Επιστημονική Επιτροπή του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας και της Κλινικής ‘ΓΕΝΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ – ΠΑΤΣΙΔΗΣ ΕΥΤΥΧΙΟΣ’. Όλοι οι ασθενείς έδωσαν την έγγραφη συγκατάθεσή τους πριν την ένταξή τους στη μελέτη.

7.1. ΣΚΟΠΟΣ

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η αξιολόγηση της κατάστασης θρέψης των ασθενών, κατά την διάγνωση της νόσου και πριν την έναρξη συστηματικής χημειοθεραπείας, και η διερεύνηση της επίδρασης της θρέψης στην έκβαση και αποτελεσματικότητα της χορηγούμενης θεραπείας (εμφάνιση τοξικότητας κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας, μεταβολές/καθυστερήσεις των δόσεων της χημειοθεραπείας, ανάγκη για χορήγηση (PO/IV) αντιβιοτικών), καθώς και των αναγκών ενδονοσοκομειακής νοσηλείας (ημέρες).

7.2. ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ – ΔΕΙΓΜΑ ΜΕΛΕΤΗΣ

Κριτήρια ένταξης

Στην παρούσα μελέτη συμμετείχαν συνολικά 19 ασθενείς, ηλικίας >18 ετών, με ιστολογικά ή/και κυτταρολογικά τεκμηριωμένο νεοπλασματικό νόσημα που υποβλήθηκαν σε συστηματική θεραπεία ($\geq 1^{\text{ης}}$ γραμμής). Οι ασθενείς είχαν μετρήσιμη – μη ακτινοβολημένη νόσο (κατά RECIST). Όλοι οι ασθενείς κατανοούσαν την ελληνική γλώσσα και ήταν σε θέση να υπογράψουν το σχετικό έντυπο συγκατάθεσης.

Κριτήρια αποκλεισμού

Αποκλείστηκαν οι ασθενείς που είχαν προσφάτως (εντός 3μήνου) υποβληθεί σε μείζονα χειρουργική επέμβαση, έπασχαν από ενεργό λοίμωξη ή/και λάμβαναν φαρμακευτική αγωγή (πχ υψηλή δόση κορτικοστεροειδών) που θα μπορούσε να επηρεάσει παροδικά τις μετρούμενες παραμέτρους.

Οι ασθενείς έλαβαν σχετική ενημέρωση για το σκοπό της μελέτης, ενώ τους δόθηκε η δυνατότητα να αποχωρήσουν από τη μελέτη όποτε αυτοί το επιθυμούσαν.

7.3. ΜΕΘΟΔΟΣ ΣΥΛΛΟΓΗΣ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

Βασική (baseline) καταγραφή

Οι μετρήσεις έγιναν κατά την έναρξη $1^{\text{ης}}$ γραμμής χημειοθεραπείας και επαναλήφθηκαν κατά την επακόλουθη εκτίμηση της ανταπόκρισης της νόσου.

Στις μετρήσεις περιλαμβάνονται:

Βασικά δημογραφικά στοιχεία: φύλο, ηλικία, ιστορικό καπνίσματος, τόπος διαμονής, επίπεδο εκπαίδευσης, οικογενειακή κατάσταση, οικονομική κατάσταση.

Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά: Σωματικό βάρος, ύψος, δείκτης μάζας σώματος (Body mass index, BMI), καταγραφή του αυτοδηλούμενου ιστορικού απώλειας σωματικού βάρους κατά τους προηγούμενους 3-6 μήνες.

Λειτουργική Κατάσταση: Performance Status – ECOG (βλ. Παράρτημα 1), χειροδυναμομέτρηση Handgrip Strength (HGS)

Κλινικά χαρακτηριστικά:

- Ιατρικό Ιστορικό: Charlson Comorbidity Index ^[25]
- Συμπτωματολογία: [Edmonton Symptom Assessment Scale (ESAS)] ^[26] (βλ. Παράρτημα 2)
- Λειτουργική κατάσταση κατά ECOG-PS ^[26] και χειροδυναμομέτρηση
- Μέτρηση της συστηματικής φλεγμονής: [Glasgow Prognostic Score (GPS)] ^[22]
- Χρόνια φαρμακευτική αγωγή
- Ογκολογική εκτίμηση
 - εντόπιση και στάδιο της νόσου
 - ιστολογικός τύπος και grade
- Εργαστηριακές αναλύσεις
 - αιμοσφαιρίνη ορού
 - απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων
 - λευκωματίνη ορού
 - C – αντιδρώσα πρωτεΐνη
- Ανάλυση σύστασης σώματος (body composition analysis)
 - Free Fat Mass (FFM) άλιπη μάζα σώματος με τη μέθοδο της Βιοηλεκτρικής Εμπέδησης (Bioelectric Impedance BIA) ^[41], Tanita Model UM – 015 20.

Ανίχνευση διατροφικού κινδύνου και αξιολόγηση κατάστασης θρέψης: χρησιμοποιήθηκε κατάλληλο ερωτηματολόγιο (Mini Nutritional Assessment – MNA). (βλ. Παράρτημα 3)

Επανεξέταση (FOLLOW UP)

Μετά από 3 μήνες, έγινε επαναξιολόγηση και καταγραφή των παρακάτω:

Αντινεοπλασματική θεραπεία: σχετικά με την προηγούμενη αντινεοπλασματική θεραπεία καταγράφηκαν τα εξής:

- Είδος αντινεοπλασματικής θεραπείας
 - χημειοθεραπεία
 - ακτινοθεραπεία

- συνδυασμός
- Τοξικότητα (κατά NCI-CTC) ^[38]
 - χειρότερη αιματολογική (grade)
 - χειρότερη μη αιματολογική (grade)
- Δοσολογία
 - μειώσεις δόσεων
 - αναβολές θεραπείας
 - χρήση αυξητικών αιμοποιητικών παραγόντων

Ημέρες ενδονοσοκομειακών νοσηλειών (εξαιρούνται οι ημέρες χορήγησης χημειοθεραπείας)

Ανταπόκριση στη θεραπεία 1^{ης} γραμμής στους 3 μήνες (2-4 κύκλους) (Response Rate, RR)

Διαδικασία διατροφικής φροντίδας: καταγραφή της λήψης ή μη διατροφικής φροντίδας από τους ασθενείς καθώς και το είδος (π.χ. παραπομπή και διατροφική παρέμβαση από διαιτολόγο, χρήση συμπληρωμάτων διατροφής, υιοθέτηση συμβουλών από θεράποντες ιατρούς κ.λ.π.)

Ανθρωπομετρία: Παρόν σωματικό βάρος

Λειτουργική Κατάσταση: Performance Status – ECOG, χειροδυναμομέτρηση Handgrip Strength (HGS).

Συμπτωματολογία: Edmonton Symptom Assessment Scale (ESAS)

Εργαστηριακές αναλύσεις

Ανίχνευση διατροφικού κινδύνου & διατροφική αξιολόγηση: εργαλείο MNA

Ανάλυση σύστασης σώματος

- Free Fat Mass (FFM) άλιπη μάζα σώματος με τη μέθοδο της Βιοηλεκτρικής Εμπέδησης (Bioelectric Impedance BIA), Tanita Model UM – 015 ^[41]

Διάστημα ελεύθερο νόσου (για την περίπτωση των εντοπισμένων όγκων κεφαλής-τραχήλου)

Διάστημα ελεύθερο υποτροπής της νόσου (Progression Free Survival, PFS)

Γραμμές χημειοθεραπείας

Συνολική επιβίωση (Overall Survival, OS)

7.4. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Η επεξεργασία των δεδομένων που συλλέχθηκαν έγινε με τη χρήση περιγραφικής και επαγωγικής στατιστικής μέσω του λογισμικού στατιστικής ανάλυσης IBM SPSS Statistics for Windows (version 19.0 IBM Corp. Armonk, NY). Η κανονικότητα της κατανομής των μεταβλητών αξιολογήθηκε με το Kolmogorov-Smirnov test. Οι αριθμητικές μεταβλητές όπως ηλικία, βάρος, ΔΜΣ, βιοχημικοί δείκτες, αξιολόγηση λειτουργικής κατάστασης, πόνου και κατάστασης θρέψης παρουσιάζονται ως μέσες τιμές και \pm τυπικές αποκλίσεις. Οι μεταβολές των ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών και των λειτουργικών και βιοχημικών δεικτών μεταξύ του χρόνου έναρξης της μελέτης και του επανελέγχου (3^{ων} μηνών) αξιολογήθηκαν με το t test εξαρτημένων δειγμάτων. Η επίδραση της λειτουργικής κατάστασης και της κατάστασης θρέψης των συμμετεχόντων στην ανοχή στην χημειοθεραπεία (postponed therapy, dose reduction) και στην έκβαση της νόσου (disease progression) εξετάστηκε με t test ανεξαρτήτων δειγμάτων. Προκειμένου να διερευνηθεί κάποια πιθανή σχέση μεταξύ λειτουργικής και θρεπτικής κατάστασης και τοξικότητας στην χημειοθεραπεία (hematologic, non-hematologic toxicity) διενεργήθηκε ανάλυση διακύμανσης μονής κατεύθυνσης (one-way Anova). Τέλος για τον έλεγχο πιθανών συσχετίσεων μεταξύ λειτουργικών και διατροφικών παραμέτρων και της επιβίωσης των ασθενών εφαρμόστηκε ο δείκτης συνάφειας Pearson's r. Για όλα τα παραπάνω ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε το 5%.

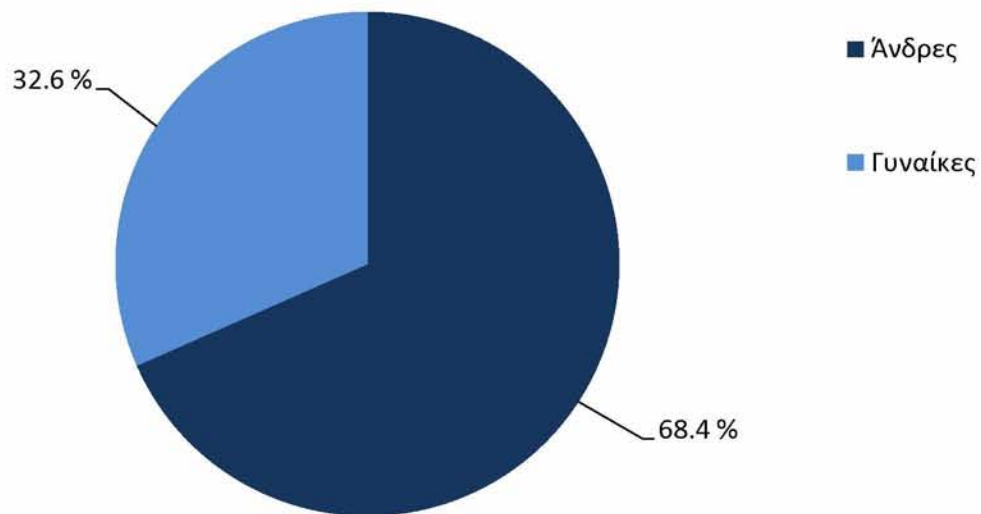
8. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα αριθμητικά βασικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων όπως ηλικία, ανθρωπομετρικά στοιχεία, βιοχημικοί δείκτες και κατάσταση θρέψης, καταγράφηκαν κατά την έναρξη της μελέτης και παρουσιάζονται ως μέσες τιμές ± τυπικές αποκλίσεις.

Συνολικά στη μελέτη συμμετείχαν 19 άτομα, στην πλειοψηφία τους άνδρες (68,4%) (Γράφημα 1) με μέση ηλικία τα 73,5 έτη. Από το σύνολο των 19 ασθενών, οι 12 δήλωσαν ότι καπνίζουν (63,2%), ενώ οι 7 δεν ήταν ενεργοί καπνιστές (36,8%) (Γράφημα 2). Το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών κατά την έναρξη 1^{ης} γραμμής χημειοθεραπείας, είχαν φυσιολογικό βάρος (47,4%) (Γράφημα 4). Η πλειοψηφία των ασθενών (42,1%) είχε διαγνωστεί με καρκίνο του παγκρέατος (Γράφημα 3).

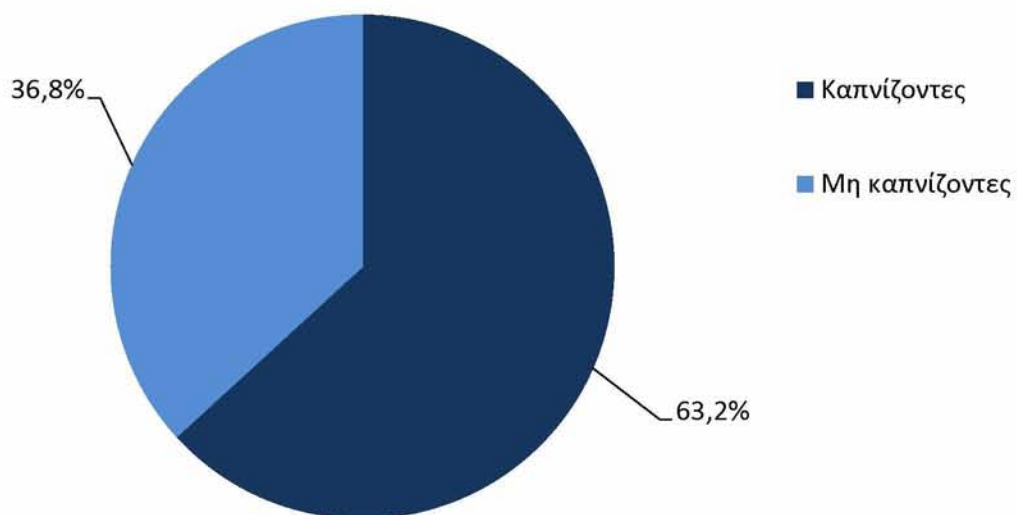
Πίνακας 1. Περιγραφικά χαρακτηριστικά του δείγματος.

	Mean value	Minimum	Maximum	SD
Age (years)	73.5	48	83	8
Weight (kg)	64,9	40,7	84,5	12,3
BMI (kg/m²)	23,4	14,9	30,6	4,4
MNA Total	19,1	9	26,5	5
ESAS Score	26,5	3	66	17,3
HGS (kg)	26,2	12,8	43,3	7,5
BIA FFM (kg)	47,1	33	70,4	9,1
Albumin (g/L)	40,8	29,5	47,4	4,8
CRP (mg/L)	41	5,2	118	38,8

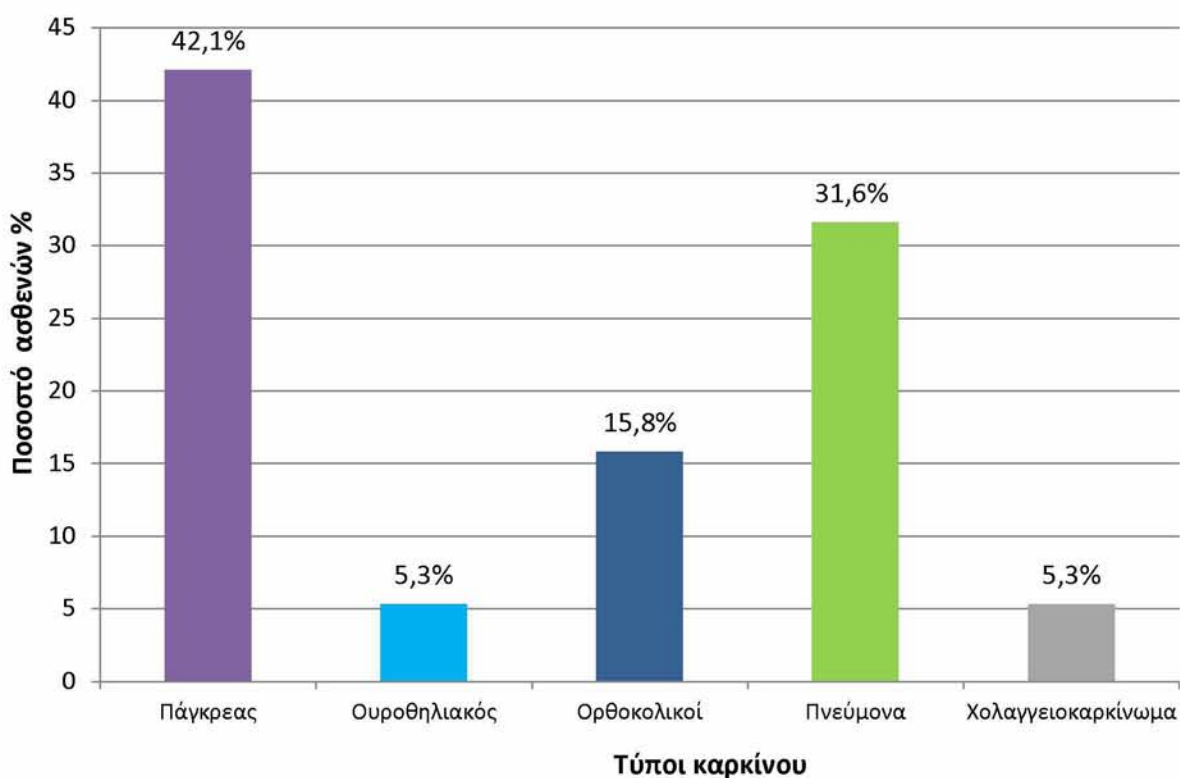


Γράφημα 1. Ποσοστιαία απεικόνιση των ασθενών με βάση το φύλο

Από το σύνολο των 19 ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη, οι 13 ήταν άνδρες, αριθμός που αντιστοιχεί σε ποσοστό 68,4% και οι 6 ήταν γυναίκες με ποσοστό 31,6%.

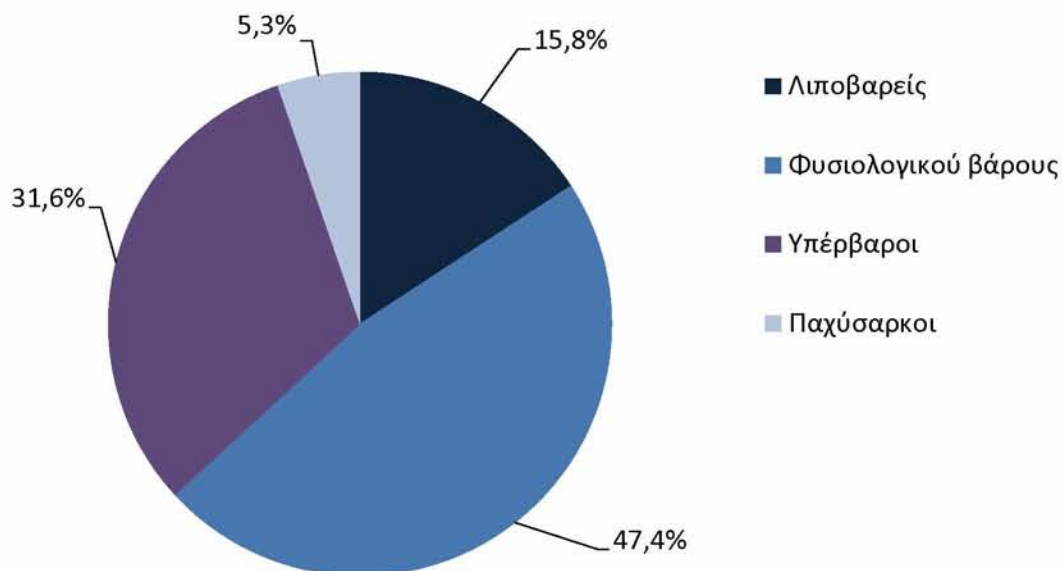


Γράφημα 2. Ποσοστιαία απεικόνιση των ασθενών ως καπνίζοντες και μη καπνίζοντες.



Γράφημα 3. Ποσοστά ασθενών ανάλογα με τον τύπο καρκίνου.

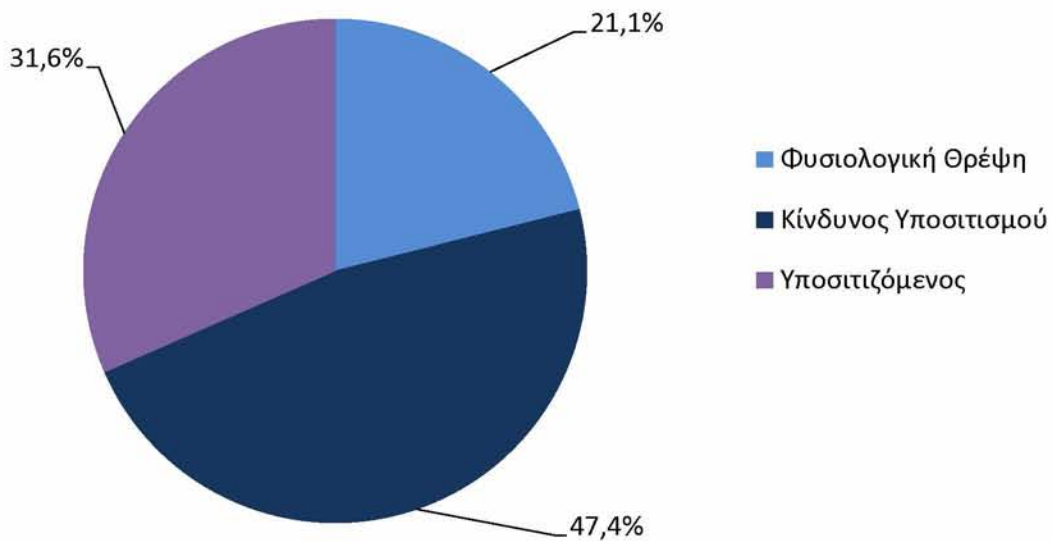
Ο συχνότερα εμφανιζόμενος τύπος καρκίνου του δείγματος είναι ο παγκρεατικός (42,1%), ενώ ακολουθούν ο καρκίνος των πνευμόνων (31,6%) και του παχέος εντέρου (15,8%). Ένα μικρότερο ποσοστό ασθενών εμφάνιζαν ουροθηλιακό καρκίνο (5,3%) και χολαγγειοκαρκίνωμα (5,3%).



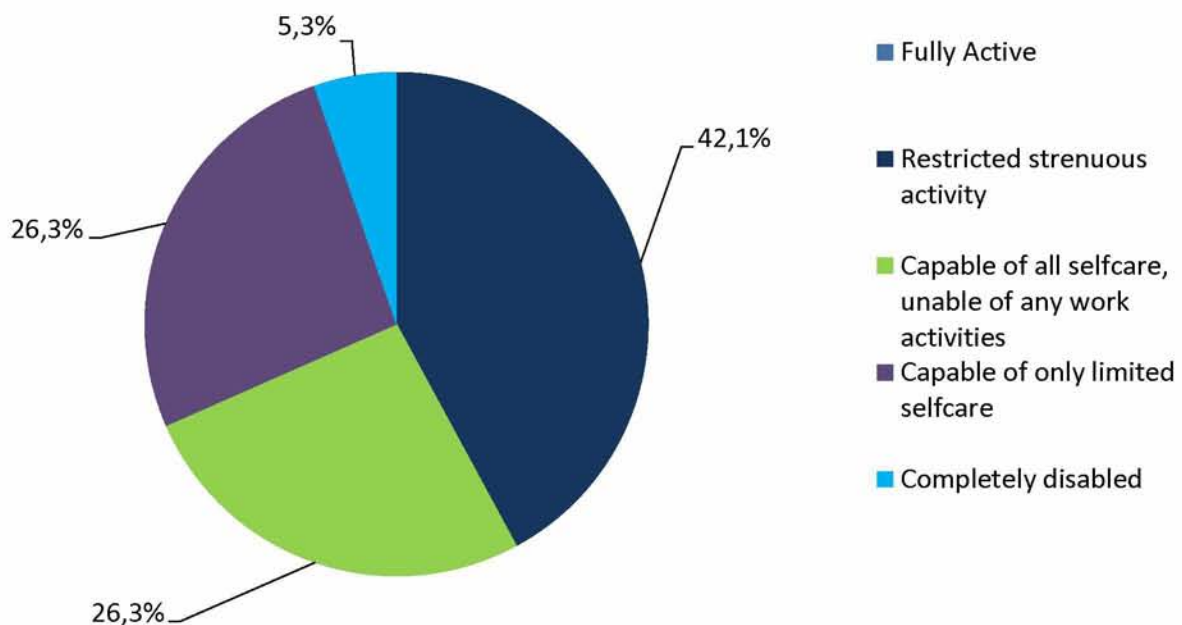
Γράφημα 4. Ποσοστιαία απεικόνιση ασθενών με βάση το ΔΜΣ κατά την baseline καταγραφή.

Το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών κατά την έναρξη 1^{ης} γραμμής χημειοθεραπείας, είχαν φυσιολογικό βάρος (47,4%). Το 31,6% των ασθενών ήταν υπέρβαροι και το 15,8% ήταν λιποβαρείς. Ένα μικρό ποσοστό ασθενών (5,3%) ήταν παχύσαρκοι (**Γράφημα 4**).

Παρατηρούμε ότι, κατά την baseline καταγραφή, ενώ η πλειοψηφία των ασθενών είχαν φυσιολογικό ΔΜΣ (47,4%) η μέση τιμή της κατάστασης θρέψης των ασθενών κατά MNA είναι $19,1 \pm 5$, η οποία δηλώνει κίνδυνο υποσιτισμού (**Γράφημα 5**).



Γράφημα 5. Ποσοστιαία απεικόνιση ασθενών σύμφωνα με την κατηγοριοποίηση της κατάστασης θρέψης του MNA, κατά την baseline καταγραφή.



Γράφημα 6. Ποσοστιαία απεικόνιση ασθενών σύμφωνα με την κατηγοριοποίηση της λειτουργικής κατάστασης του Performance Statue ECOG, κατά την baseline καταγραφή.

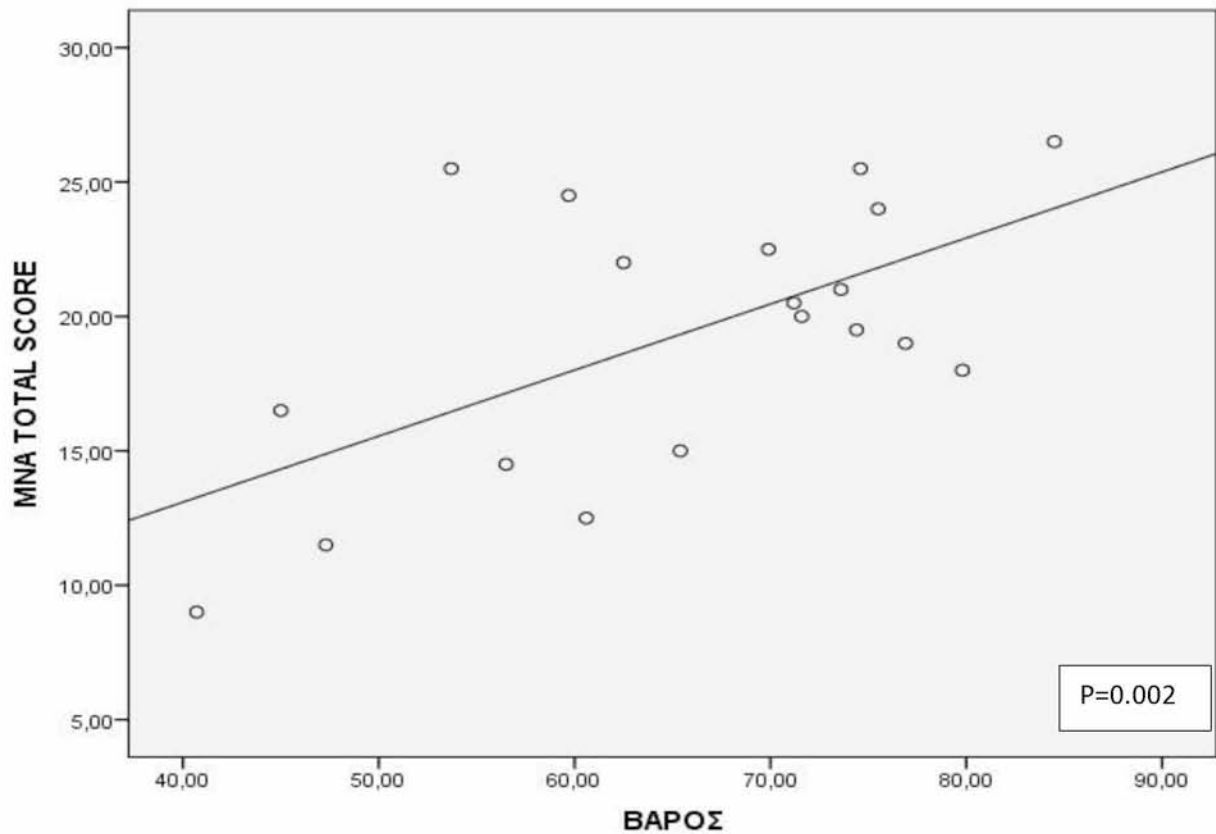
Σύμφωνα με το **Γράφημα 6**, η αρχική λειτουργική κατάσταση (performance status) των ασθενών κατά ECOG scale ποικίλει κατά την έναρξη της θεραπείας (1^η καταγραφή). Αναλυτικά, το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών (42,1%), εμφάνιζαν περιορισμούς σε φυσικές δραστηριότητες που απαιτούσαν προσπάθεια, αλλά ήταν ικανοί να επιτελέσουν ελαφριά εργασία. Το 26,3% των ασθενών ήταν περιπατητικοί και ικανοί προς αυτοεξυπηρέτηση, αλλά ανίκανοι να επιτελέσουν εργασία, με περισσότερο από το 50% της ημέρας εκτός κρεβατιού. Το ίδιο ποσοστό (26,3%) ήταν και οι ασθενείς με ικανότητα προς μερική μόνο αυτοεξυπηρέτηση, με περιορισμό στο κρεβάτι ή στην καρέκλα για περισσότερο από 50% της ημέρας. Το 5,3% των ασθενών ήταν πλήρως κατάκοιτοι και ανίκανοι προς αυτοεξυπηρέτηση.

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΟΥ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ

Κατόπιν στατιστικής ανάλυσης, διαπιστώνεται πως υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στο χαμηλό σωματικό βάρος των ασθενών και στην κακή κατάσταση θρέψης ($p=0,002$). Ομοίως, οι ασθενείς που είχαν μικρότερο ΔΜΣ, βρίσκονταν σε χειρότερη κατάσταση θρέψης ($p=0,006$). Οι υπόλοιπες παράμετροι (HGS, ESAS, FFM), δεν εμφάνισαν κάποια συσχέτιση με τη διατροφική κατάσταση των ασθενών (**Πίνακας 2**).

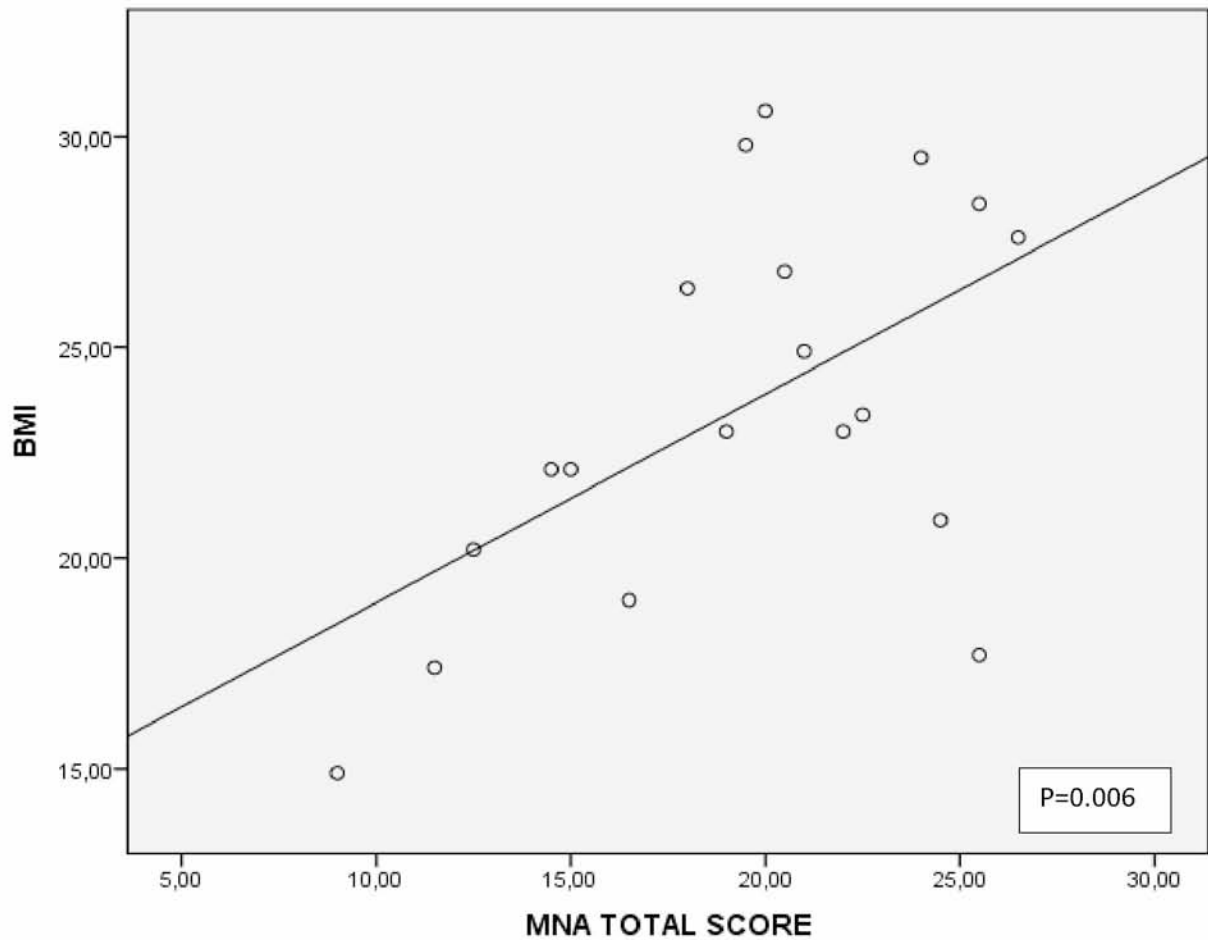
Πίνακας 2. Σύγκριση της διατροφικής κατάστασης των ασθενών με τις υπόλοιπες μετρούμενες παραμέτρους

	MNA Φυσιολογική Θρέψη (mean±SD)	MNA Κίνδυνος Υποσιτισμού (mean±SD)	MNA Υποσιτιζόμενος (mean±SD)	P Value
HGS (kg)	31,7±3,5	26,8±7,8	21,6±7,7	.121
ESAS score	8±4,3	25,1±13,7	39,1±18,5	.013
Weight	68,3±14,1	72,7±4,8	52,5±9,7	.002
BMI (kg/m²)	23,9±5,5	26,2±2,9	19,2±2,8	.006
FFM (kg)	51,8±7,7	49,9±9,8	40,5±6,2	.083



Γράφημα 7. Γραμμική συσχέτιση της διατροφικής κατάστασης των ασθενών με τη χρήση του εργαλείου MNA με το βάρος των ασθενών.

Στο **Γράφημα 7**, απεικονίζεται η γραμμική συσχέτιση ανάμεσα στη διατροφική κατάσταση των ασθενών και στο βάρος τους κατά την πρώτη καταγραφή των μετρήσεων. Το χαμηλότερο σωματικό βάρος οδηγεί τους ασθενείς σε αυξημένο κίνδυνο υποσιτισμού. Όσο αυξάνεται το βάρος, αυξάνεται και η συνολική τιμή της διατροφικής κατάστασης κατά MNA ($p=0.002$).



Γράφημα 8. Γραμμική συσχέτιση του BMI με τη διατροφική κατάσταση των ασθενών με τη χρήση του εργαλείου MNA.

Στο **Γράφημα 8**, απεικονίζεται η γραμμική συσχέτιση ανάμεσα στο BMI των ασθενών και στη διατροφική τους κατάσταση, κατά την πρώτη καταγραφή των μετρήσεων. Όσο αυξάνεται το BMI, αυξάνεται και η συνολική τιμή της διατροφικής κατάστασης κατά MNA ($p=0.002$). Συνεπώς, χαμηλές τιμές στο BMI των ασθενών συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο υποσιτισμού.

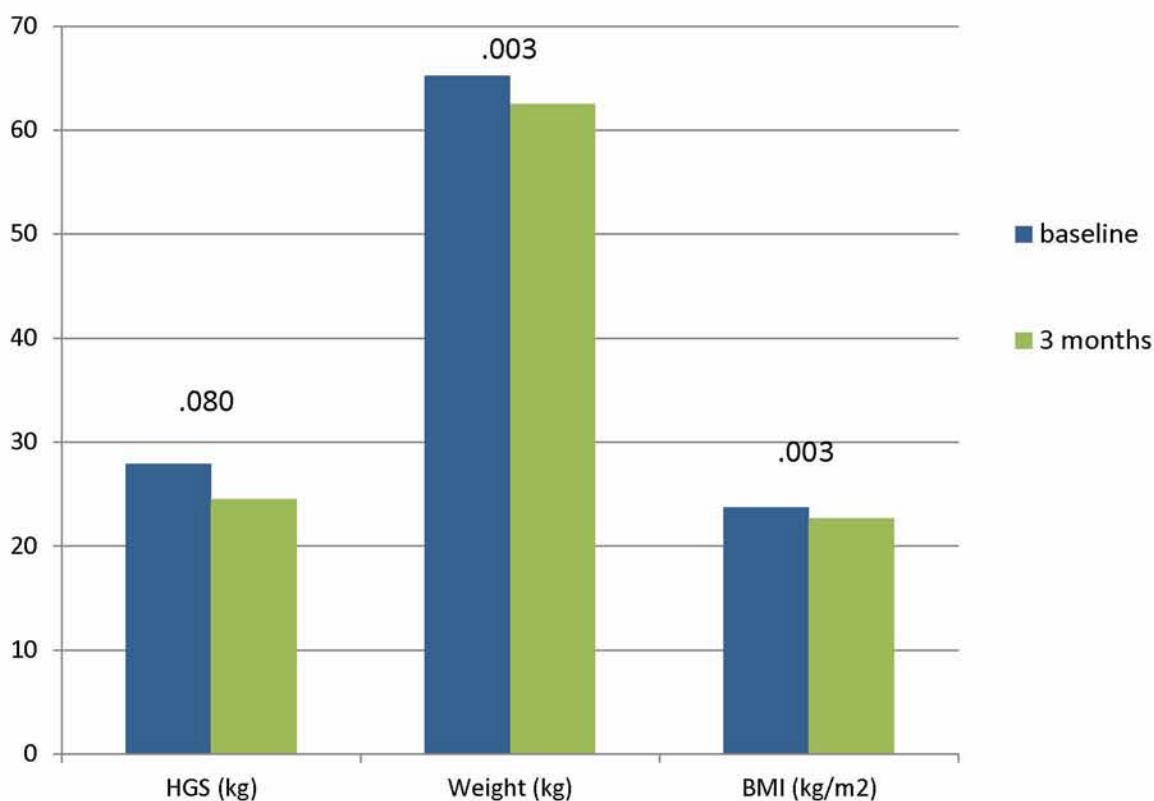
ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΟΥ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ ΣΤΗΝ ΠΡΩΤΗ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΚΑΙ ΣΤΟ FOLLOW UP (3 months)

Κατά την τρίμηνη επαναξιολόγηση του συνόλου των ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών και της διατροφικής κατάστασης των ασθενών, εντοπίστηκε σημαντική μείωση στο μέσο βάρος και κατ' επέκταση στο ΔΜΣ των συμμετεχόντων, σε σχέση με την έναρξη της θεραπείας ($p=0.003$ και $p=0.003$ αντίστοιχα). Οι υπόλοιποι δείκτες δεν παρουσίασαν σημαντικές μεταβολές, με εξαίρεση την χειροδυναμομέτρηση (HGS) η οποία παρουσίασε μια αξιοσημείωτη μείωση, η οποία όμως δεν άγγιξε τα όρια της στατιστικής σημαντικότητας ($p=0.080$).

Στον **πίνακα 3** παρουσιάζονται οι μέσες τιμές των μετρήσεων τόσο στην αρχική καταγραφή όσο και στους 3 μήνες, με τις τυπικές αποκλίσεις και τα p – values. Μετά τους 3 μήνες, παρουσιάζεται στατιστικά σημαντική μείωση τόσο στο βάρος των ασθενών, όσο και στο ΔΜΣ ($p=0.003$ και $p=0.003$, αντίστοιχα). Οι μετρήσεις που έγιναν μετά τους 3 μήνες, στα υπόλοιπα χαρακτηριστικά των ασθενών (HGS, ESAS, MNA, FFM), δεν παρουσιάζουν σημαντική διαφορά σε σχέση με την αρχική καταγραφή.

Πίνακας 3. Σύγκριση χαρακτηριστικών του δείγματος μεταξύ baseline και επαναξιολόγησης στους 3 μήνες.

	Baseline (mean \pm SD)	3m follow up (mean \pm SD)	P Value
HGS (kg)	27,9 \pm 7,8	24,5 \pm 8,8	.080
ESAS score	25,7 \pm 18,8	28,8 \pm 18,2	.617
MNA	19,9 \pm 5	19,8 \pm 4,2	.941
Weight	65,2 \pm 12,5	62,5 \pm 12,4	.003
BMI (kg/m²)	23,7 \pm 4,6	22,7 \pm 4,6	.003
FFM (kg)	47,6 \pm 7,9	48,5 \pm 8,3	.366



Γράφημα 9. Μεταβολές στη χειροδυναμομέτρηση (HGS), στο βάρος και στο BMI κατά το follow up (3 months)

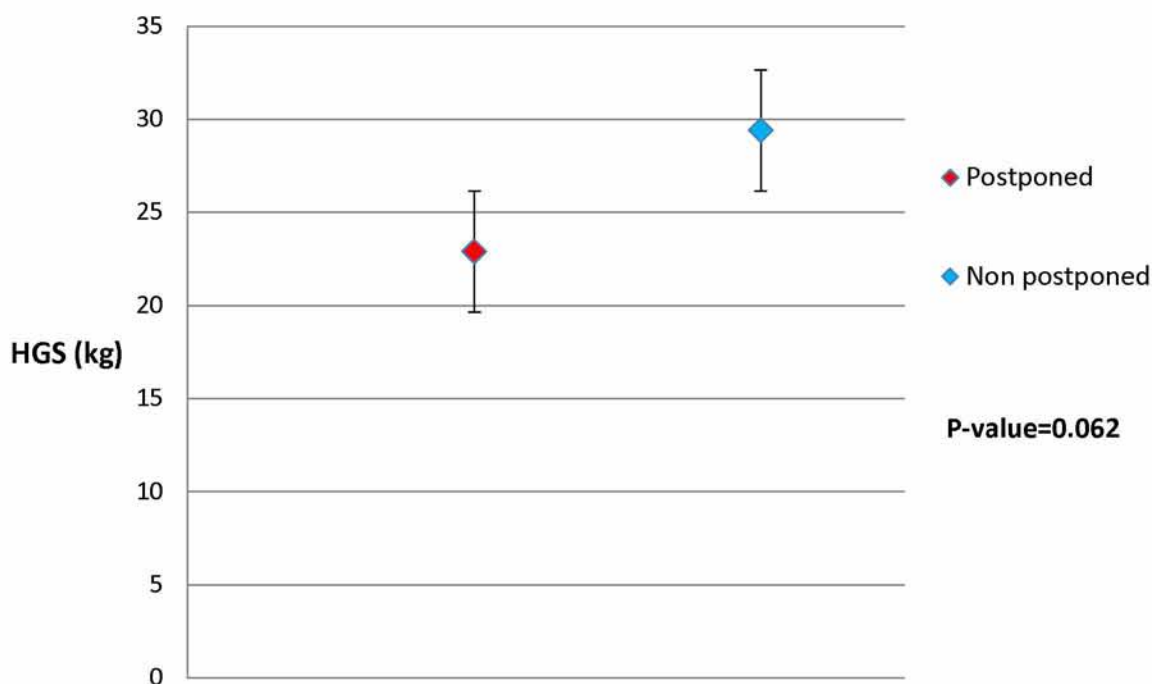
Στο **Γράφημα 9**, απεικονίζονται οι σημαντικότερες αλλαγές στις μετρούμενες μεταβλητές κατά την διάρκεια της τρίμηνης χημειοθεραπείας των συμμετεχόντων. Η χημειοθεραπεία επέδρασε στη μείωση του σωματικού βάρους των ασθενών και κατ' επέκταση του ΔΜΣ ($p=0.003$ και $p=0.003$ αντίστοιχα), καθώς και στη μείωση της δύναμης των ασθενών (HGS) χωρίς όμως να υπάρξει στατιστική σημαντικότητα ($p=0.080$).

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΟΥ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΑΝΤΙΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΗ
ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Μετά από στατιστική ανάλυση των αρχικών χαρακτηριστικών των ασθενών σε σχέση με την αναβολή των χημειοθεραπειών, τα αποτελέσματα στον **πίνακα 4**, δείχνουν ότι η εμφάνιση αναβολής των θεραπειών δε φαίνεται να σχετίζεται με τις μετρούμενες παραμέτρους. Παρ' όλα αυτά, διακρίνουμε μία τάση συσχέτισης των HGS, MNA, αρχικού βάρους και FFM με την αναβολή των χημειοθεραπειών χωρίς ωστόσο να υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση (P value < 0,05). Η σύγκριση καθεμίας ξεχωριστής παραμέτρου με την αναβολή της χημειοθεραπείας, φαίνεται στα παρακάτω γραφήματα (**Γράφημα 10**, **Γράφημα 11**, **Γράφημα 12**, **Γράφημα 13**).

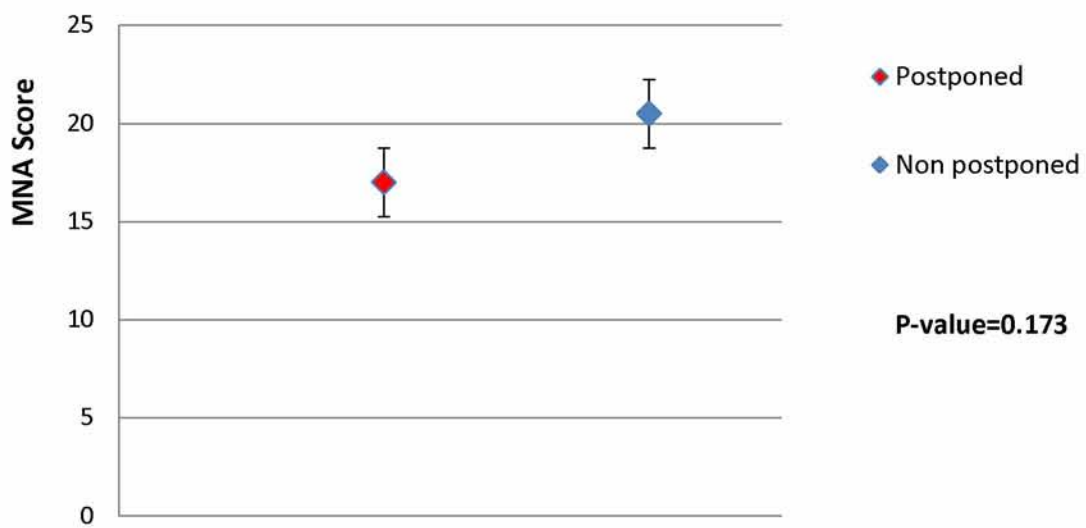
Πίνακας 4. Σύγκριση των μετρούμενων παραμέτρων με την αναβολή των χημειοθεραπειών.

	Postponed Therapies (mean±SD)	No Postponed Therapies (mean±SD)	P Value
HGS (kg)	22,9±4,4	29,4±7,8	.062
ESAS score	32,2±18,5	23,1±17,3	.306
MNA	17±5,8	20,5±4,4	.173
Weight	59,6±14,7	69,4±10,1	.113
BMI (kg/m²)	22,1±5,5	24,5±4	.310
FFM (kg)	43±7,4	50,7±9,7	.096

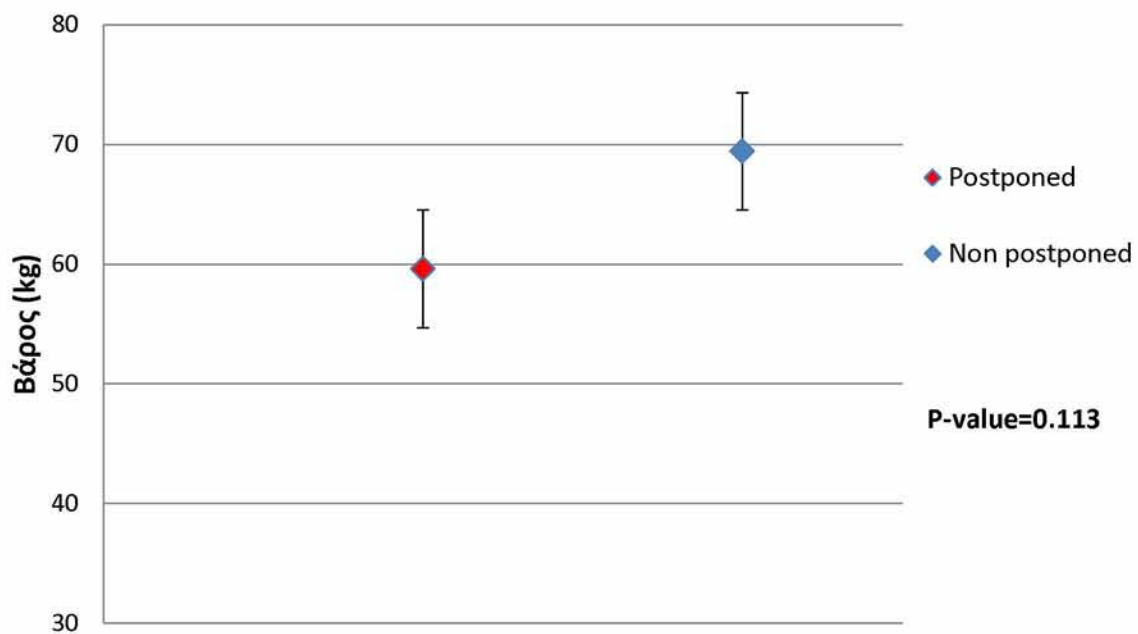


Γράφημα 10. Σύγκριση μεταξύ HGS και αναβολής της χημειοθεραπείας.

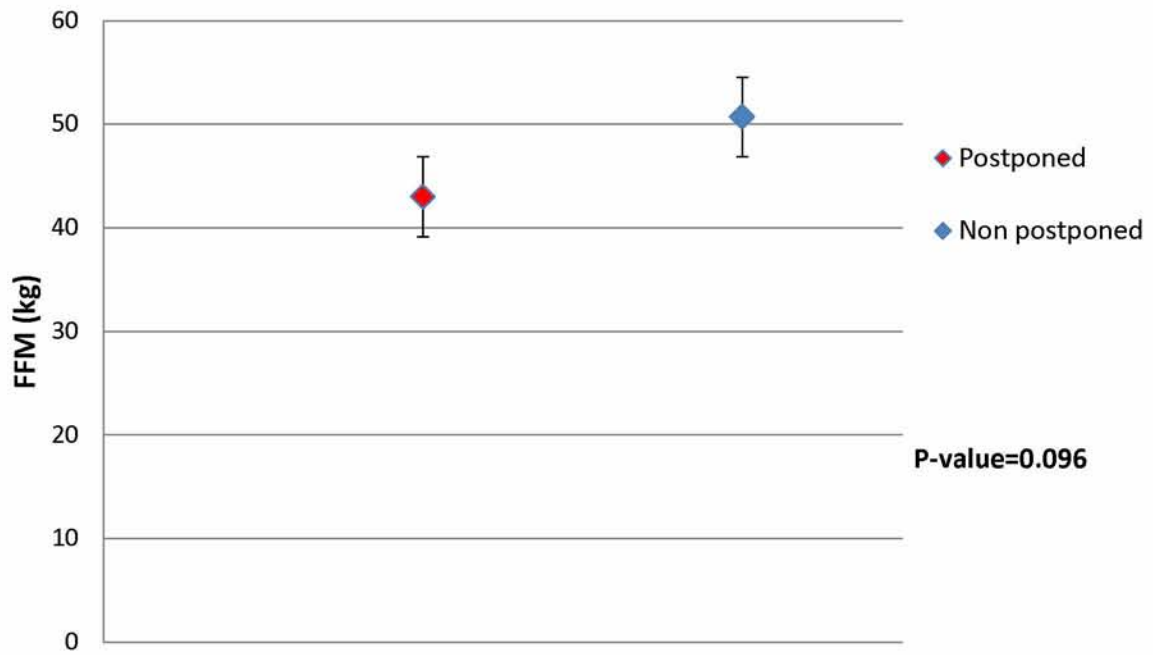
Οι ασθενείς που δεν αναγκάστηκαν να αναβάλουν κάποια θεραπεία σημείωσαν μεγαλύτερη μέση δύναμη χειρός, σε σχέση με τους ασθενείς τους οποίους αναγκάστηκαν να αναβάλουν την προγραμματισμένη χορηγούμενη θεραπεία. Η διαφορά πλησιάζει αλλά ωστόσο δεν αγγίζει τα όρια της στατιστικής σημαντικότητας ($p=0.062$) (**Γράφημα 10**). Οι ασθενείς που δεν αναγκάστηκαν να αναβάλουν κάποια θεραπεία σημείωσαν μεγαλύτερο σκορ στην αξιολόγηση της διατροφικής τους κατάστασης κατά MNA με την διαφορά να πλησιάζει αλλά όχι να αγγίζει τα όρια της στατιστικής σημαντικότητας ($p=0.173$) (**Γράφημα 11**). Ομοίως, οι ασθενείς οι οποίοι δεν ανέβαλαν τη θεραπεία σημείωσαν μεγαλύτερο ΣΒ και μεγαλύτερη μέση άλιπη μάζα σώματος σε σχέση με αυτούς που ανέβαλαν κάποιες θεραπείες χωρίς ωστόσο η διαφορά αυτή να αγγίζει τα όρια της στατιστικής σημαντικότητας ($p=0.113$ και $p=0.096$, αντίστοιχα) (**Γράφημα 12** και **Γράφημα 13**, αντίστοιχα).



Γράφημα 11. Σύγκριση μεταξύ MNA και αναβολής της χημειοθεραπείας



Γράφημα 12. Σύγκριση μεταξύ σωματικού βάρους και αναβολής της χημειοθεραπείας.



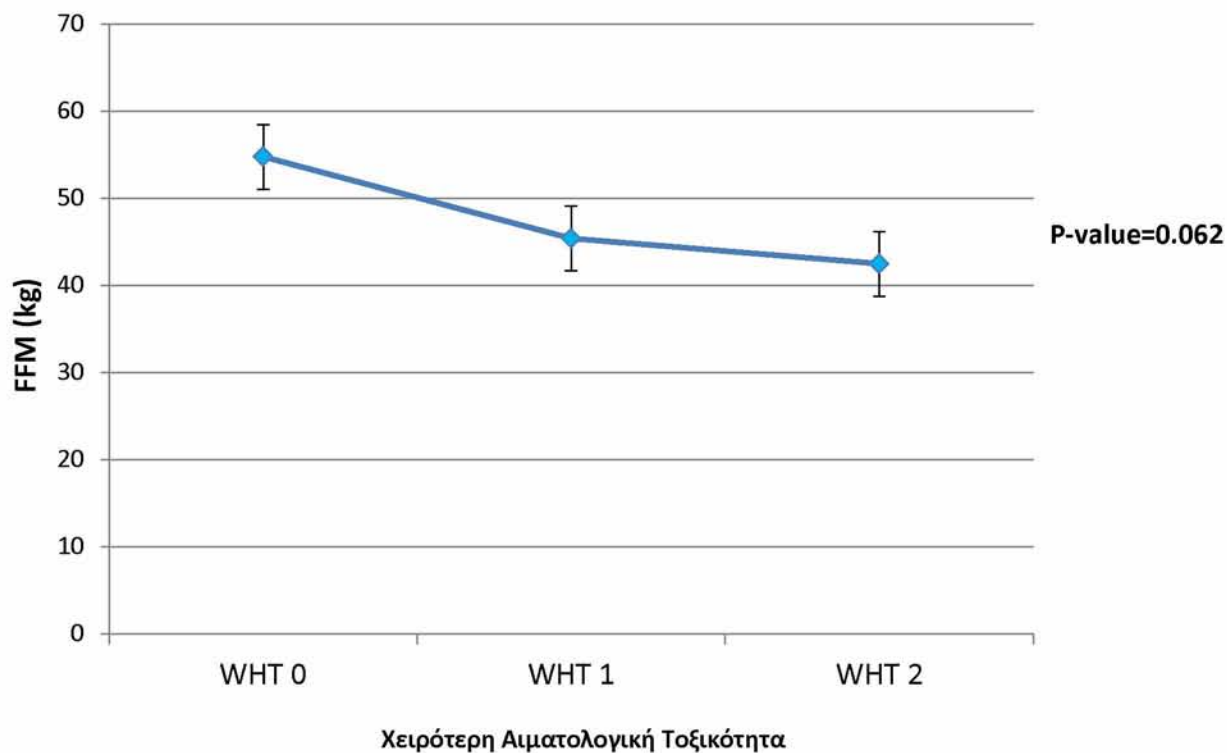
Γράφημα 13. Σύγκριση μεταξύ FFM και αναβολής της χημειοθεραπείας.

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΟΥ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΧΕΙΡΟΤΕΡΗ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ
ΚΑΙ ΜΗ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΤΑ NCI-CTC.

Σύμφωνα με την ανάλυση των αποτελεσμάτων, δεν παρουσιάστηκε κάποια στατιστικά σημαντική επίδραση της διατροφικής κατάστασης και των ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών του δείγματος στην αιματολογική και μη αιματολογική τοξικότητα των χορηγούμενων θεραπειών (Πίνακας 5 και Πίνακας 6, αντίστοιχα). Αξίζει να σημειωθεί πως οι ασθενείς που είχαν υψηλότερη άλιπη μάζα σώματος εμφάνισαν λιγότερες πιθανότητες να αναπτύξουν αιματολογική τοξικότητα στη θεραπεία, με τις διαφορές στις μέσες τιμές να πλησιάζουν τη στατιστική σημαντικότητα ($p=0.062$). Τέλος, κανείς από τους συμμετέχοντες δεν κατέγραψε αιματολογική τοξικότητα 3^{ου} και 4^{ου} βαθμού.

Πίνακας 5. Σύγκριση των μετρούμενων παραμέτρων σε σχέση με την χειρότερη αιματολογική τοξικότητα κατά NCI-CTC.

	Worse Hematologic Toxicity 0 (mean±SD)	Worse Hematologic Toxicity 1 (mean±SD)	Worse Hematologic Toxicity 2 (mean±SD)	P Value
HGS (kg)	29,6±8,8	26,3±7,6	24,4±4,9	.517
ESAS score	26,5±18,4	26±15,8	28±23,4	.983
MNA	20,5±4,2	18,6±5,7	18,3±6,1	.744
Weight	72,9±9,2	62,1±10,4	61,6±17,2	.237
BMI (kg/m²)	24,4±2,8	22,9±5,2	23,4±6,3	.862
FFM (kg)	54,8±10,2	45,4±6,2	42,5±8,5	.062



Γράφημα 14. Σύγκριση μεταξύ FFM και επιπέδου αιματολογικής τοξικότητας.

Σύμφωνα με το **Γράφημα 14**, η μείωση της άλιπης μάζας σώματος (FFM), κατά το διάστημα της έναρξης της χημειοθεραπείας έως το follow up (3 μήνες), σχετίζεται με αυξημένες πιθανότητες εμφάνισης αιματολογικής τοξικότητας με τις διαφορές να πλησιάζουν αλλά όχι να αγγίζουν τα όρια της στατιστικής σημαντικότητας ($p=0.062$).

Πίνακας 6. Σύγκριση των μετρούμενων παραμέτρων σε σχέση με την χειρότερη μη αιματολογική τοξικότητα κατά NCI-CTC.

	Worse Nonhematologic Toxicity 0 (mean±SD)	Worse Nonhematologic Toxicity 1 (mean±SD)	Worse Nonhematologic Toxicity 2 (mean±SD)	Worse Nonhematologic Toxicity 3 (mean±SD)	P Value
HGS (kg)	28,5±6	24,2±9,9	26,4±7,8	30,9±5,5	.788
ESAS score	22±17,6	38±21,9	25,6±18,3	22,5±17,6	.708
MNA	18,6±7	19,8±5	19,3±5,1	18,2±8,1	.988
Weight	59,3±15,5	62,4±7,7	67,9±14,2	68±10,5	.758
BMI (kg/m²)	19,3±3,1	23,2±3,1	24,7±4,9	24,8±6,6	.396
FFM (kg)	52,4±15,7	43,7±6,1	47,2±9,6	49,1±0,1	.755

Όπως προαναφέρθηκε, μετά από την ανάλυση των αποτελεσμάτων των μετρήσεων σε σύγκριση με την εμφάνιση μη – αιματολογικής τοξικότητας της θεραπείας, δεν παρουσιάστηκε κάποια στατιστικά σημαντική επίδραση της διατροφικής κατάστασης και των ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών σε αυτή (Πίνακας 6). Κανένας από τους συμμετέχοντες δεν κατέγραψε μη – αιματολογική τοξικότητα 4^{ου} βαθμού.

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΟΥ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΟΛΙΚΗ ΕΠΙΒΙΩΣΗ

Εξετάζοντας την ολική επιβίωση του δείγματος, σύμφωνα με τον δείκτη συνάφειας Pearson's r δεν καταγράφηκε κάποια στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των αξιολογούμενων παραμέτρων και της επιβίωσης σε μήνες (Πίνακας 7). Παρ' όλα αυτά, διακρίνουμε ότι η μέτρηση της δύναμης χειρός φαίνεται να πλησιάζει αλλά να μην αγγίζει τα όρια της στατιστικής σημαντικότητας ($p=0.084$).

Πίνακας 7. Σύγκριση των μετρούμενων παραμέτρων με την ολική επιβίωση των ασθενών (months).

	Overall Survival (months) p value	Overall Survival (months) r value
HGS (kg)	.756	.084
ESAS score	.172	-.359
MNA	.215	.328
BMI (kg/m²)	.645	-.125
FFM (kg)	.406	-.223

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΟΥ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Τέλος, σύμφωνα με την διενέργεια του t – test ανεξαρτήτων δειγμάτων, δεν παρουσιάστηκε κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις μέσες τιμές της διατροφικής κατάστασης και των ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών των ασθενών που ανταποκρίθηκαν και αυτών που δεν ανταποκρίθηκαν στην χορηγούμενη θεραπεία ($p > 0.05$) (Πίνακας 8).

Πίνακας 8. Σύγκριση των μετρούμενων παραμέτρων με την ανταπόκριση στη θεραπεία.

	Progressive Disease (mean±SD)	Partial Response (mean±SD)	P Value
HGS (kg)	29,1±5,8	27,1±7,9	.690
ESAS score	24±14,1	25,5±16,8	.888
MNA	17,6±4,5	20,3±4,8	.403
Weight	69,5±7,7	66,8±12,9	.745
BMI (kg/m²)	24,9±4,8	24,7±4,4	.939
FFM (kg)	48,7±5,5	47,1±8,4	.759

9. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα μελέτη, πραγματοποιήθηκε αξιολόγηση της κατάστασης θρέψης 19 ασθενών με νεοπλασματικό νόσημα που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία, και διερευνήθηκε η πιθανή επίδρασή της στην έκβαση και αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Παράλληλα, καταγράφηκε το βάρος, η άλιπη μάζα σώματος και ο δείκτης μάζας σώματος και εξετάστηκε η λειτουργική κατάσταση των ασθενών κατά ECOG-PS και με χειροδυναμομέτρηση (HGS). Οι μετρήσεις έγιναν κατά την έναρξη 1^{ης} γραμμής χημειοθεραπείας και επαναλήφθηκαν κατά την επακόλουθη εκτίμηση της ανταπόκρισης της νόσου (3 μήνες) και αξιολογήθηκαν σε σχέση με την ανταπόκριση στη θεραπεία. Στην παρούσα μελέτη, το σύνολο των ασθενών εντάσσεται ηλικιακά στον γηριατρικό πληθυσμό με μέση ηλικία τα 73,5 έτη και με κυρίαρχους τύπους καρκίνου τον παγκρεατικό καρκίνο (42,1%) και τον καρκίνο των πνευμόνων (31,6%).

Όσον αφορά την επίδραση της χημειοθεραπείας στα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά των ασθενών, στατιστικά σημαντικά επηρεάστηκαν ο ΔΜΣ και το βάρος ενώ παράλληλα υπήρξε αξιοσημείωτη πτώση της λειτουργικότητας, σύμφωνα με το HGS, χωρίς ωστόσο να υπάρχει στατιστική σημαντικότητα. Η απώλεια του σωματικού βάρους των ασθενών και κατ' επέκταση η μείωση του ΔΜΣ, δε φάνηκε να επηρεάζει την ανταπόκριση στη θεραπεία, την τοξικότητά της και ολική επιβίωση. Σε αντίθεση, οι Andreyev et al. (1998) σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε 1555 ασθενείς έδειξαν ότι οι ασθενείς με μεγαλύτερη απώλεια βάρους παρουσιάζουν μειωμένη ανταπόκριση στη θεραπεία και αυξημένη τοξικότητα^[4].

Το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών (47,4%) βρίσκονταν ήδη σε κίνδυνο υποσιτισμού σύμφωνα με το MNA, πριν την έναρξη της 1^{ης} γραμμής χημειοθεραπείας. Τα παραπάνω ποσοστά δεν επιβεβαιώνονται από το ΔΜΣ, σύμφωνα με τον οποίο το μικρότερο ποσοστό των ασθενών (15,8%) ήταν λιποβαρείς, ενώ μεγαλύτερο ήταν το ποσοστό αυτών που είτε ήταν φυσιολογικού βάρους (47,4%) είτε ήταν υπέρβαροι (31,6%). Τα αποτελέσματά μας συμφωνούν με την μελέτη των De Melo Silva et al. (2015), σύμφωνα με τους οποίους υπάρχει συσχέτιση του αυξημένου ΔΜΣ με τον κίνδυνο για υποσιτισμό^[2]. Σε παρόμοιες μελέτες που χρησιμοποιήθηκε το MNA τα αντίστοιχα ποσοστά που βρέθηκαν για τους ασθενείς σε κίνδυνο υποσιτισμού ήταν 76,5%^[43], 69,7%^[44], 71%^[45] και 72,2%^[46], τα οποία είναι μεγαλύτερα από αυτό της παρούσας μελέτης. Σε κάθε περίπτωση όμως το δείγμα αποτελούνταν μόνο από ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα, χωρίς να συμπεριλαμβάνονται σε αυτό και ασθενείς με καρκίνους του πεπτικού.

Παράλληλα, στην παρούσα μελέτη, το χαμηλό σωματικό βάρος και ο χαμηλός ΔΜΣ των ασθενών, σχετίζονται με την κακή κατάσταση θρέψης κατά MNA, ενώ μετά τη διάρκεια 3 μηνών, στην

επανεξέταση των μετρούμενων μεταβλητών, υπήρξε σημαντική μείωση του σωματικού βάρους και του ΔΜΣ. Όσον αφορά στο ΔΜΣ, η βιβλιογραφία έχει δείξει ότι δεν αποτελεί αξιόπιστο εργαλείο για την αξιολόγηση της κατάστασης θρέψης των ασθενών με καρκίνο, κυρίως λόγω της ύπαρξης σαρκοπενίας ακόμη και σε ασθενείς με $\Delta\text{ΜΣ} > 30 \text{ Kg/m}^2$. Τα αποτελέσματα τριών μελετών που ερευνούσαν τη συσχέτιση του ΔΜΣ ως δείκτη θρέψης με τη διάρκεια νοσηλείας ασθενών με καρκίνο επιβεβαιώνουν τα παραπάνω, μη προσδίδοντας κάποια συσχέτιση ανάμεσά τους ^{[42], [47], [48]}. Άλλη ερευνητική ομάδα μελέτησε την κατάσταση θρέψης ασθενών με ανεγχείρητο παγκρεατικό καρκίνο μετά τη διάγνωση και πριν την έναρξη της χημειοθεραπείας. Σε εκείνο το δείγμα ασθενών ο μέσος ΔΜΣ ήταν $29,2 \text{ Kg/m}^2$, όμως η αυτοδηλούμενη ακούσια απώλεια βάρους έφτανε το 15% του συνήθους ^[49].

Στην παρούσα μελέτη, η λειτουργική κατάσταση των ασθενών κατά ECOG-PS δε φάνηκε να επηρέασε την ολική επιβίωση και την ανταπόκριση στη θεραπεία. Τα αποτελέσματά μας έρχονται σε αντίθεση με έρευνες οι οποίες αναφέρουν τη σημασία της λειτουργικής κατάστασης των ασθενών που υποβάλλονται σε συστηματική χημειοθεραπεία ως προγνωστικό παράγοντα επιβίωσης, καθώς και σημαντικό προβλεπτικό παράγοντα για την απάντηση στη θεραπεία και την εμφάνιση τοξικότητας ^{[4], [11], [33]}. Τα αποτελέσματά μας πιθανόν να οφείλονται στο μικρό δείγμα της μελέτης μας.

Η συσχέτιση της κατάστασης θρέψης με την έκβαση της συγκεκριμένης νόσου και την επιβίωση έχει μελετηθεί ερευνητικά, αλλά όχι ακόμη επαρκώς. Μία μελέτη με δείγμα ασθενείς με καρκίνους κεφαλής και τραχήλου κατέληξε πως ο σχετικός κίνδυνος θανάτου για έναν ασθενή με δυσθρεψία είναι ίσος με 1,8 σε σύγκριση με έναν ασθενή με καλή θρέψη. Η συγκεκριμένη μελέτη χρησιμοποίησε ως δείκτη δυσθρεψίας την % απώλεια σωματικού βάρους στο τελευταίο 6μηνο και όχι κάποιο συγκεκριμένο εργαλείο, και ίσως έτσι εξηγείται το μικρό ποσοστό ασθενών με δυσθρεψία (12,5%) ^[50]. Άλλη μελέτη επίσης στην ίδια κατηγορία ασθενών, δε βρήκε κάποια συσχέτιση ανάμεσα στην κατάσταση θρέψης και την επιβίωση ^[51]. Σε αυτή την περίπτωση η δυσθρεψία διεγνώσθη με βάση το ΔΜΣ, την πρόσφατη απώλεια βάρους και το NRI, μέθοδοι που επίσης δεν έχουν κριθεί έγκυρες για την αξιολόγηση της θρέψης ογκολογικών ασθενών. Σε μελέτη που είχε ως δείγμα ασθενείς άνω των 70 ετών με καρκίνο του παχέος εντέρου, η παρουσία δυσθρεψίας όπως αναγνωρίστηκε από το MNA, συσχετίστηκε με μειωμένη ανοχή στη θεραπεία και αύξηση της θνητότητας στους ασθενείς που βρίσκονταν υπό παρηγορητική θεραπεία ^[52]. Τέλος, τα αποτελέσματα μελέτης που επίσης χρησιμοποίησε το MNA ως εργαλείο αξιολόγησης της κατάστασης θρέψης ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του πνεύμονα, έδειξαν πως η επιβίωση των ασθενών είτε σε διατροφικό κίνδυνο (6,6 μήνες), είτε σε δυσθρεψία (2,07 μήνες) ήταν στατιστικά σημαντικά μικρότερη από εκείνη των ασθενών με επαρκή θρέψη (17,3 μήνες) ^[46].

Εν κατακλείδι, τα δεδομένα δείχνουν πως η δυσθρεψία στους ογκολογικούς ασθενείς είναι συχνή, αλλά δεν είναι ακόμη ξεκάθαρη η ακριβής επίδρασή της στην ανταπόκριση στη θεραπεία και στην ολική επιβίωση των ασθενών. Οι μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί πάνω στο αντικείμενο παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές στη μεθοδολογία. Στην παρούσα μελέτη, το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών με καρκίνο βρίσκονται σε κίνδυνο υποσιτισμού, ήδη κατά τη διάγνωση της νόσου. Το γεγονός αυτό, εκτός από τις μεταβολικές διαταραχές της καρκινικής καχεξίας και την παρουσία φλεγμονής φαίνεται να επηρεάζει και την λειτουργική κατάσταση των ασθενών αυτών, η οποία μελέτες έχουν δείξει πως σχετίζεται με την επιβίωσή τους. Ωστόσο, το δείγμα της μελέτης ήταν μικρό, με αποτέλεσμα να αντιμετωπίσουμε δυσκολίες στην στατιστική ανάλυση και ειδικότερα στις συσχετίσεις μεταξύ της κακής κατάστασης θρέψης με την έκβαση και αποτελεσματικότητα της χορηγούμενης θεραπείας.

Για να αποσαφηνιστεί η επίδραση της κατάστασης θρέψης των ογκολογικών ασθενών στην έκβαση της νόσου και στην αντινεοπλασματική θεραπεία απαιτούνται περαιτέρω μελέτες, οι οποίες θα δώσουν αξιόλογα αποτελέσματα για τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών αυτών.

Βιβλιογραφία

1. <http://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/cancer/data-and-statistic>
2. De Melo Silva F, De Oliveira M, Souza A, Figueroa N, Santos C. Factors associated with malnutrition in hospitalized cancer patients: a cross-sectional study. *Nutr J*. 2015. 14: 123.
3. Holmes S. The effects of undernutrition in hospitalised patients. *Nurs Stand*. 2007. 22:35-8.
4. Andreyev HJN., Norman AR, Oates J, Cunningham D. Why do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancies? *Eur J Cancer*. 1998. 34: 503–509.
5. Arends Jann, Bachmann Patrick, Baracos Vickie et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clinical Nutrition*. 2017. 36:11-48.
6. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>
7. http://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?mode=cancer&mode_population=continents&population=300&sex=0&cancer=29&type=0&statistic=0&prevalence=0&color_palette=default
8. http://www.who.int/cancer/country-profiles/grc_en.pdf?ua=1
9. Soeters et al. A rational approach to nutritional assessment. *Clin. Nutr*. 2008. 27(5):706-16.
10. Lochs et al. Introductory to the ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Terminology, Definitions and General Topics. *Clinical Nutrition*. 2006. 25:180–186.
11. Gioulbasanis I, Baracos VE, Giannousi Z, Xyrafas A, Martin L, Georgoulas V, et al. Baseline nutritional evaluation in metastatic lung cancer patients: mini nutritional assessment versus weight loss history. *Ann Oncol*. 2011. (4):835-41.
12. Fearon KCH, Strasser F, Anker SD, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol*. 2011. 12: 489–95.
13. Aapro M., J. Arends F. Bozzetti K. Fearon S. M. Grunberg J. Herrstedt J. Hopkinson N. Jacquelin-Ravel A. Jatoi S. Kaasa F. Strasser. Early recognition of malnutrition and cachexia in the cancer patient: a position paper of a European School of Oncology Task Force. *Ann Oncol*. 2014. 25(8): 1492-1499.
14. Dev Rony, Wong Angelique, Hui David, Buera Eduardo. The Evolving Approach to Management of Cancer Cachexia. *Oncology Journal*. 2017.
15. Inui Akio. Cancer Anorexia-Cachexia Syndrome: Current Issues in Research and Management. *Cancer J Clin*. 2002. 52:72-91.
16. Tomoyoshi Aoyagi, Krista P Terracina, Ali Raza, Hisahiro Matsubara, Kazuaki Takabe. Cancer cachexia, mechanism and treatment. *World J Gastrointest Oncol*. 2015. 7(4): 17-29.

17. Digant Gupta Pankaj G. Vashi Carolyn A. Lammersfeld Donald P. Braun. Role of Nutritional Status in Predicting the Length of Stay in Cancer: A Systematic Review of the Epidemiological Literature. 2011. 59:96–106.
18. Dalton Luiz Schiessel. Definitions and Tools to Assessing Cancer Cachexia: a Review. *Revista Brasileira de Cancerologia*. 2013. 59(4): 583-59.
19. Martin L, Laura Birdsell, Neil MacDonald, Tony Reiman, M. Thomas Clandinin, Linda J. McCargar, Rachel Murphy, Sunita Ghosh, Michael B. Sawyer, and Vickie E. Baracos Cancer Cachexia in the Age of Obesity: Skeletal Muscle Depletion Is a Powerful Prognostic Factor, Independent of Body Mass Index. *J Clin Oncol*. 2013. 31:1539-1547.
20. Gioulbasanis et al. Mini Nutritional Assessment (MNA) and biochemical markers of cachexia in metastatic lung cancer patients: Interrelations and associations with prognosis. *Lung Cancer*. 2011. 74(3):516–520.
21. Donald C. McMillan. The systemic inflammation-based Glasgow Prognostic Score: A decade of experience in patients with cancer. *Cancer Treatment Reviews*. 2013. 39:534–540.
22. McMillan, Donald C. The systemic inflammation-based Glasgow Prognostic Score: A decade of experience in patients with cancer. *Cancer Treatment Reviews*. 2013. Vol. 39, Issue 5, 534 – 540.
23. Muscaritoli M, Anker SD, Argilés J, Aversa Z et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) "cachexia-anorexia in chronic wasting diseases" and "nutrition in geriatrics. *Clin Nutr*. 2010. 29(2):154-9.
24. Verweij, Schiphorst, Pronk, van den Bos, Hamaker. Physical performance measures for predicting outcome in cancer patients: a systematic review. *Acta Oncol*. 2016. 55(12):1386-1391.
25. http://touchcalc.com/calculators/cci_js
26. Chang VT, Hwang SS, Feuerman M. Validation of the Edmonton Symptom Assessment Scale. *Cancer*. 2000. 88(9):2164-71.
27. Oken, M.M., Creech, R.H., Tormey, D.C., Horton, J., Davis, T.E., McFadden, E.T., Carbone, P.P.: Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982. 5:649-655.
28. Jagoe RT, Goodship TH & Gibson GJ. The influence of nutritional status on complications after operations for lung cancer. *Ann Thor Surg*. 2001. 71: 936–943.
29. Edington J, Boorman J, Durrant ER, et al. 2000. Prevalence of malnutrition on admission to four hospitals in England. The Malnutrition Prevalence Group. *Clin Nutr*. 2000. 19: 191–195.

30. Langer CJ, Hoffman JP & Ottery FD. Clinical significance of weight loss in cancer patients: rationale for the use of anabolic agents in the treatment of cancer-related cachexia. *Nutrition* 2001. 17 (1, Suppl.): S1–S20.
31. Fearon KCH, Voss AC, Hustead DS, Cancer Cachexia Study Group. Definition of cancer cachexia: effect of weight loss, reduced food intake, and systemic inflammation on functional status and prognosis. *Am J Clin Nutr.* 2006. 83: 1345–50.
32. Bachmann J, Heiligensetzer M, Krakowski-Roosen H, et al. Cachexia worsens prognosis in patients with resectable pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg.* 2008. 12: 1193–201.
33. Caissie A, Culleton S, Nguyen J, Zhang L. What QLQ-C15-PAL symptoms matter most for overall quality of life in patients with advanced cancer? *World J Oncol.* 2011. 2:166–74.
34. Ross PJ, Ashley S, Norton A, Priest K, Waters JS, Eisen T, et al. Do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for lung cancers? *Br J Cancer.* 2004. 90(10):1905-1911.
35. Prado CM, Lima IS, Baracos VE, Bies RR, McCargar LJ, Reiman T, et al. An exploratory study of body composition as a determinant of epirubicin pharmacokinetics and toxicity. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2011. 67(1):93-101
36. Prado CM, Antoun S, Sawyer MB, Baracos VE. Two faces of drug therapy in cancer: drug-related lean tissue loss and its adverse consequences to survival and toxicity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2011. 14(3):250-254.
37. Ravasco P. Aspects of taste and compliance in patients with cancer. *Eur J Oncol Nurs.* 2005. 9,2:84-91.
38. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. U.S.DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. National Institutes of Health National Cancer Institute. 2010. v4.03
39. Clarke SJ, Chua W, Moore M, Kao S, Phan V, Tan C, et al. Use of inflammatory markers to guide cancer treatment. *Clin Pharmacol Ther.* 2011. 90(3):475-478.
40. Mariette C, De Botton ML, Piessen G. Surgery in Esophageal and Gastric Cancer Patients: What is the Role for Nutrition Support in your Daily Practice? *Ann Surg Oncol.* 2012. 19(7):2128-34.
41. Grundmann O, Yoon SL, Williams JJ. The value of bioelectrical impedance analysis and phase angle in the evaluation of malnutrition and quality of life in cancer patients--a comprehensive review. *Eur J Clin Nutr.* 2015. 69 (12):1290-7.
42. Skipworth J, Foster J, Raptis D, Hughes F. The effect of preoperative weight loss and body mass index on postoperative outcome in patients with esophagogastric carcinoma. *Dis Esophagus* 2009. 22: 559–563.

43. Bauer J, Capra S and Ferguson M. Use of the scored Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) as a nutrition assessment tool in patients with cancer. *Eur J Clin Nutr* 2002. 56: 779–785.
44. Giannousi Z, Gioulbasanis I & Pallis A. Nutritional status, acute phase response and depression in metastatic lung cancer patients: correlations and association prognosis. *Support Care Cancer*. 2012. 20: 1823–1829.
45. Gioulbasanis I, Patrikidou A, Kitikidou K, et al. Baseline Plasma Levels of Interleukin8 in Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer Patients: Relationship With Nutritional Status and Prognosis, *Nutrition and Cancer*. 2012. 64:1 41-47.
46. Gioulbasanis I, Baracos VE, Giannousi Z. Baseline nutritional evaluation in metastatic lung cancer patients: Mini Nutritional Assessment versus weight loss history. *Annals of Oncology* 2010.
47. Hendry PO, Hausel J, Nygren J, et al. Determinants of outcome after colorectal resection within an enhanced recovery programme. *Br J Surg*. 2009. 96: 197–205.
48. Mullen JT, Davenport DL, Hutter MM, et al. Impact of body mass index on perioperative outcomes in patients undergoing major intra-abdominal cancer surgery. *Ann Surg Oncol*. 2008. 15: 2164–2172.
49. Ferrucci LM, Bell D, Thornton J, et al. Nutritional status of patients with locally advanced pancreatic cancer *Support Care Cancer* . 2011. 19(11): 1729–1734 .
50. Datema F, Ferrier M & Baatenburg de Jong B. Impact of severe malnutrition on shortterm mortality in head and neck cancer. *Oral Oncol*. 2011. 47: 910-914.
51. Salas S, Deville JL, Giorgi R, et al. Nutritional factors as predictors of response to radio-chemotherapy and survival in unresectable squamous head and neck carcinoma. *Radioth Oncol*. 2008. 87: 195-200.
52. Aaldriks A, van der Geest L, Giltay E, et al. Frailty and malnutrition predictive of mortality risk in older patients with advanced colorectal cancer receiving chemotherapy. *J Geriatr Oncol*. 2013. 4: 218-226.

Παράρτημα

Παράρτημα 1. ECOG Performance Status

ECOG Performance Status

These scales and criteria are used by doctors and researchers to assess how a patient's disease is progressing, assess how the disease affects the daily living abilities of the patient, and determine appropriate treatment and prognosis. They are included here for health care professionals to access.

ECOG PERFORMANCE STATUS*	
Grade	ECOG
0	Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction
1	Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light house work, office work
2	Ambulatory and capable of all selfcare but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of waking hours
3	Capable of only limited selfcare, confined to bed or chair more than 50% of waking hours
4	Completely disabled. Cannot carry on any selfcare. Totally confined to bed or chair
5	Dead

* As published in Am. J. Clin. Oncol.:

Oken, M.M., Creech, R.H., Tormey, D.C., Horton, J., Davis, T.E., McFadden, E.T., Carbone, P.P.: Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 5:649-655, 1982.

Παράρτημα 2. Edmonton Symptom Assessment Scale (ESAS)

Συμπτωματολογία: Edmonton Symptom Assessment Scale (ESAS)

Καθόλου πόνος	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Ο χειρότερος δυνατός πόνος
Καθόλου κουρασμένος	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Η χειρότερη δυνατή κόπωση
Καθόλου ναυτία	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Η χειρότερη δυνατή ναυτία
Καθόλου κατάθλιψη	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Η χειρότερη δυνατή κατάθλιψη (νιώθω στενοχωρημένος)
Καθόλου άγχος	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Το χειρότερο δυνατό άγχος
Καθόλου υπνηλία	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Η χειρότερη δυνατή υπνηλία
Η καλύτερη δυνατή όρεξη	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Η χειρότερη δυνατή όρεξη
Γενικώς αισθάνομαι πολύ καλά	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Γενικώς αισθάνομαι πολύ άσχημα
Καθόλου δύσπνοια	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Η χειρότερη δυνατή δύσπνοια
Άλλο πρόβλημα	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	

Παράρτημα 3. Mini Nutritional Assessment (MNA)

Mini Nutritional Assessment

MNA[®]

Επώνυμο: _____ Όνομα: _____

Φύλλο: _____ Ηλικία: _____ Βάρος (kg): _____ Ύψος (cm): _____ Ημερομηνία: _____

Συμπληρώστε την οθόνη εισάγοντας στα πλαίσια τους κατάλληλους αριθμούς. Προσθέστε τους αριθμούς για την εκτίμηση. Εάν το σκορ είναι 11 ή λιγότερο, συνεχίστε με την αξιολόγηση για να συγκεντρώσετε βαθμολογία για το Δείκτη Υποσιτισμού.

Εκτίμηση	I
A Έχει η πρόσληψη τροφής μειωθεί κατά τη διάρκεια των τελευταίων 3 μηνών λόγω μείωσης της όρεξης, λόγω διαταραχών πέψης, λόγω δυσκολίας, μείωσης ή κατάποσης; 0 = Σοβαρή μείωση πρόσληψης τροφής. 1 = Μέτρια μείωση πρόσληψης τροφής. 2 = Καμία μείωση πρόσληψης τροφής.	0 = 1 γεύμα 1 = 2 γεύματα 2 = 3 γεύματα
B Απώλεια βάρους κατά τη διάρκεια των 3 τελευταίων μηνών 0 = απώλεια βάρους μεγαλύτερη από 3 κιλά 1 = δε γνωρίζω 2 = απώλεια βάρους από 1 έως 3 κιλά 3 = καμία απώλεια βάρους	IA Έπιλεγμένοι δείκτες πρωτεϊνικής πρόσληψης • τουλάχιστον 1 μερίδα γαλακτοκομικών (γάλα, γιαούρτι, τυρί) ημερησίως ναι <input type="checkbox"/> όχι <input type="checkbox"/> • 2 ή περισσότερες μερίδες αυγού ή σπέρτων ανά εβδομάδα ναι <input type="checkbox"/> όχι <input type="checkbox"/> • κρέας, ψάρι, κοτόπουλο καθημερινά ναι <input type="checkbox"/> όχι <input type="checkbox"/> 0.0 = εάν είναι 0 ή 1 ναι 0.5 = εάν 2 ναι 1.0 = εάν 3 ναι
Γ Κινητικότητα: 0 = κλινήρης ή/και καθηλωμένος σε καρέκλα; 1 = μη κλινήρης ή/και καθηλωμένος σε καρέκλα αλλά χωρίς να βγαίνει έξω από το σπίτι 2 = βγαίνει εκτός σπιτιού	IB Καταναλώνει 2 ή περισσότερες μερίδες φρούτων ή λαχανικών καθημερινά 0 = όχι 1 = ναι
Δ Έχει ο ασθενής υποστεί ψυχολογικό στρες ή οξύ νόσημα τους τελευταίους τρεις μήνες 0 = ναι 2 = όχι	II Πόσα ποτήρια υγρών (νερό, χυμοί, καφέ, τσάι, γάλα) πίνει καθημερινά; 0.0 = λιγότερο από 3 ποτήρια 0.5 = 3 έως 5 ποτήρια 1.0 = περισσότερο από 5 ποτήρια
E Νευροψυχιατρικά νοσήματα; 0 = σοβαρή άνοια ή κατάθλιψη 1 = μέτρια άνοια 2 = χωρίς ψυχολογικά προβλήματα	IIA Τρόπος σίτισης 0 = αδυναμία σίτισης χωρίς βοήθεια 1 = σίτζεται μόνος του με σχετική δυσκολία 2 = σίτζεται μόνος του χωρίς δυσκολία
ΣΤ Ο Δείκτης Μάζας Σώματος του ασθενούς είναι: 0 = ΔΜΣ < 19 1 = 19 < ΔΜΣ < 21 2 = 21 < ΔΜΣ < 23 3 = ΔΜΣ > 23	IIB Αυτοαξιολόγηση της κατάστασης θρέψης του; 0 = θεωρεί ότι είναι υποσιτισμένος 1 = δε μπορεί να προσδιορίσει την κατάσταση θρέψης του 2 = δεν θεωρεί ότι έχει προβλήματα με την κατάσταση θρέψης του
Σκορ εκτίμησης (σύνολο max. 14 βαθμοί) 12-14 βαθμοί: Φυσιολογικά επίπεδα θρέψης 8-11 βαθμοί: Κίνδυνος υποσιτισμού 0-7 βαθμοί: Υποσιτισμένος Για περισσότερη ή σε βάθος αξιολόγηση, συνεχίστε με τις ερωτήσεις Z-H	IIΓ Σε σχέση με άλλα συνομήλικα άτομα πως εκτιμά την κατάσταση της υγείας του; 0.0 = όχι τόσο καλή 0.5 = δε γνωρίζω 1.0 = εξίσου καλή 2.0 = καλύτερη
Αξιολόγηση	Z Περίμετρος βραχίονα σε cm του ασθενούς 0.0 = ΠΒ < 21 0.5 = 21 < ΠΒ < 22 1.0 = ΠΒ > 22
Z Ανεξάρτητη διαβίωση (όχι σε οίκο ευγηρίας ή κλινική ή νοσοκομείο) 1 = ναι 0 = όχι	H Περίμετρος γαστροκνημίας σε cm του ασθενούς 0 = ΠΚ < 31 1 = ΠΚ > 31
H Χρησιμοποιεί περισσότερα από 3 συνταγογραφούμενα φάρμακα την ημέρα 0 = ναι 1 = όχι	Σκορ Αξιολόγησης (max. 16 βαθμοί)
Θ Έλκη κατάκλισης; 0 = ναι 1 = όχι	Σκορ Εκτίμησης
	Συνολική Αξιολόγηση (max. 30 βαθμοί)

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ (max 30 βαθμοί)

24-30 βαθμοί: Φυσιολογικά επίπεδα θρέψης

17-23.5 βαθμοί: Κίνδυνος υποσιτισμού

Λιγότερο από 17 βαθμοί Υποσιτισμένος

Ref. Velaz B, Vilari H, Abellan G, et al. Overview of MNA[®] - its History and Challenges. J Nut Health Aging 2006; 10: 456-465.
 Rubenstein LZ, Harker JO, Salva A, Guigoz Y, Velaz B. Screening for Undernutrition in Geriatric Practice: Developing the Short-Form Mini Nutritional Assessment (MNA-SF). J Gerontol 2001; 56A: M396-377.
 Guigoz Y. The Mini-Nutritional Assessment (MNA[®]) Review of the Literature - What does it tell us? J Nut Health Aging 2006; 10: 466-487.
 © Société des Produits Nestlé, S.A., Vevey, Switzerland, Trademark Owners
 © Nestlé, 1994, Revision 2006, NS7200 12/99 10M
 Για περισσότερες πληροφορίες: www.mna-eldets.com