



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



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Συσχέτιση της κατάστασης θρέψης με τη λειτουργικότητα σε ασθενείς με μεταστατικά νεοπλασματικά νοσήματα

Γιαχασίδου Χαρίκλεια – Ελευθερία
BSc Διαιτολόγος – Διατροφολόγος

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Τόλια Μαρία

Επιβλέπουσα Καθηγήτρια

Επίκουρος Καθηγήτρια Ακτινοθεραπείας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Κύργιας Γεώργιος

Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Καθηγητής Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Γκιουλμπασάνης Ιωάννης MD

Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

PhD Παθολόγος – Ογκολόγος

Λάρισα, 2019



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



**Association between nutritional status and functionality
in metastatic cancer patients**

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	3
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	5
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	6
ABSTRACT	7
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ.....	8
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	10
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	12
1. Νεοπλασματικά νοσήματα	12
1.1. Ορισμός	12
1.2. Επιπολασμός.....	13
2. Κατάσταση θρέψης νεοπλασματικών ασθενών	14
2.1. Καρκινική καχεξία.....	14
2.1.1. Ορισμός - Επιπολασμός	14
2.1.2. Παθοφυσιολογία	14
2.1.2.1. Αρνητικό ισοζύγιο ενέργειας	15
2.1.2.2. Ανορεξία.....	17
2.1.2.3. Κυτοκίνες	17
2.1.2.4. Έκπτωση μυϊκής μάζας	18
2.1.3. Διάγνωση – Στάδια.....	19
2.1.4. Επιπτώσεις καρκινικής καχεξίας.....	21
2.2. Αξιολόγηση κατάστασης θρέψης	22
2.2.1. Ανθρωπομετρικές μετρήσεις	22
2.2.2. Βιοχημικοί δείκτες	24
2.2.3. Ερωτηματολόγια αξιολόγησης θρέψης (screening tools)	25
2.2.3.1. Subjective Global Assessment (SGA).....	26
2.2.3.2. Mini Nutritional Assessment (MNA).....	27
2.2.3.3. Nutrition Risk Screening 2002 (NRS-2002)	29
2.2.4. Κριτήρια ανίχνευσης δυσθρεψίας GLIM.....	29
3. Λειτουργική κατάσταση.....	32
3.1. Μέθοδοι αξιολόγησης λειτουργικότητας	32
3.1.1. Karnofsky Performance Status (KPS).....	33

3.1.2. Eastern Cooperation Oncology Group Performance Status (ECOG-PS).....	34
3.1.3. Short Physical Performance Battery (SPPB).....	35
3.1.4. Timed-Up-and-Go (TUG) Test	36
3.1.5. Δύναμη χειρολαβής (Handgrip strength – HGS)	37
3.1.6. Ταχύτητα βάδισης (Gait speed).....	38
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	39
4. Μεθοδολογία.....	39
4.1. Σκοπός.....	39
4.2. Σχεδιασμός – Δείγμα	39
4.3. Μέθοδος – Μετρήσεις.....	40
4.3.1. Ατομικό ιστορικό – Κλινική εξέταση	40
4.3.2. Αξιολόγηση διατροφικής κατάστασης.....	40
4.3.2.1. Ανθρωπομετρία	40
4.3.2.2. Εργαλεία ανίχνευσης διατροφικού κινδύνου – διατροφικής αξιολόγησης	41
4.3.3. Αξιολόγηση λειτουργικής κατάστασης.....	41
4.3.4. Επανελέγχος (Follow-up).....	42
4.4. Στατιστική ανάλυση	43
5. Αποτελέσματα.....	44
5.1. Γενικά χαρακτηριστικά δείγματος.....	44
5.2. Αξιολόγηση κατάστασης θρέψης – Επιπολασμός υποθρεψίας.....	45
5.3. Αξιολόγηση λειτουργικής κατάστασης	48
5.4. Αποτελέσματα επανελέγχου (follow-up)	49
5.5. Συσχετίσεις λειτουργικής κατάστασης.....	51
5.6. Συσχετίσεις διατροφικής κατάστασης.....	54
6. Συζήτηση – Συμπεράσματα.....	56
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	60
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	67

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η ολοκλήρωση της παρούσας διπλωματικής εργασίας αποτελεί την κορύφωση της πορείας μου στο Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών «Η Διατροφή στην Υγεία και στη Νόσο» της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Για το λόγο αυτό, αισθάνομαι την ανάγκη να ευχαριστήσω ένα σύνολο ατόμων, των οποίων η βοήθεια και συμπαράσταση ήταν ζωτικής σημασίας για την ολοκλήρωση του συγκεκριμένου εγχειρήματος.

Αρχικά, οφείλω ένα μεγάλο «ευχαριστώ» στους ασθενείς που έλαβαν μέρος στη συγκεκριμένη έρευνα – σε όσους έφυγαν και σε όσους συνεχίζουν τον αγώνα τους – στο οικογενειακό και φιλικό τους περιβάλλον για τη βοήθεια και τη συνεργασία τους.

Τις ευχαριστίες μου οφείλω να εκφράσω στην επιβλέπουσα και Επίκουρη Καθηγήτρια Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, κ. Τόλια Μαρία, και τον Αναπληρωτή Καθηγητή Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας, κ. Κύργια Γεώργιο για την εμπιστοσύνη και ενθάρρυνσή τους. Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον ιατρό παθολόγο - ογκολόγο και επιστημονικό συνεργάτη του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας κ. Γκιουλμπασάνη Ιωάννη για την πολύτιμη βοήθειά του, για τη συνεργασία, τις γνώσεις, καθώς και για τις εξαιρετικές διαλέξεις του στο πλαίσιο των μαθημάτων του μεταπτυχιακού προγράμματος, οι οποίες αποτέλεσαν πηγή έμπνευσης για την επιλογή του θέματος αυτής της εργασίας.

Ευχαριστώ από καρδιάς τον Διαιτολόγο - Διατροφολόγο MSc, υποψήφιο διδάκτωρ και επιστημονικό συνεργάτη του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας κ. Μιγδάνη Ιωάννη, για την εξαιρετική συνεργασία, βοήθεια και την υποστήριξή του κατά την εκπόνηση της έρευνας και την στατιστική επεξεργασία των δεδομένων.

Τέλος, θα αποτελούσε σοβαρή παράλειψη εκ μέρους μου να μην ευχαριστήσω το ιατρικό, νοσηλευτικό και παραϊατρικό προσωπικό του Τμήματος Εξωτερικής Χημειοθεραπείας της Γενικής Κλινικής Λάρισας «Ε. Πατσίδης» για τη συνεργασία τους. Ευχαριστώ τους καθηγητές και τη γραμματεία του ΠΜΣ για τις γνώσεις που μου μετέδωσαν και τη βοήθεια που μου παρείχαν σε όλη τη διάρκεια της φοίτησής μου, και την οικογένειά μου για την υποστήριξή τους.

Σας ευχαριστώ όλους θερμά.

*Με εκτίμηση,
Γιαχασίδου Λία.*

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ασθενείς με μεταστατικά νεοπλασματικά νοσήματα παρουσιάζουν απώλεια βάρους (με συνυπόδη απώλεια μυϊκής μάζας) στα πλαίσια του συνδρόμου της καρκινικής καχεξίας ή/και δευτεροπαθών διαταραχών θρέψης, με συνέπεια την προοδευτική έκπτωση της λειτουργικής κατάστασης.

Σκοπός: Η διερεύνηση της σχέσης μεταξύ κατάστασης της θρέψης και λειτουργικότητας σε μεταστατικούς νεοπλασματικούς ασθενείς που θα υποβληθούν σε συστηματική χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής.

Μεθοδολογία: Σε νεοδιαγνωσμένους ασθενείς πριν την έναρξη της χημειοθεραπείας, πραγματοποιήθηκαν ανθρωπομετρικές μετρήσεις, αξιολογήθηκε η κατάσταση θρέψης με χρήση του Mini Nutritional Assessment (MNA) και τα Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM) κριτήρια, και η λειτουργικότητα μέσω του Timed-Up-and-Go test (TUG-test) και της δύναμης χειρολαβής (handgrip strength-HGS). Επανελέγχος πραγματοποιήθηκε 3 μήνες μετά την έναρξη της χημειοθεραπείας και συλλέχθηκαν πληροφορίες για την αποτελεσματικότητα της θεραπείας και την έκβαση της νόσου.

Αποτελέσματα: Εκτιμήθηκαν συνολικά 78 ασθενείς [50 (64,1%) άνδρες, μέσης ηλικίας 73 ετών]. Ο μέσος όρος του δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) ήταν $24,7 \pm 3,9 \text{ kg/m}^2$. Σε αντίθεση, ο επιπολασμός της υποθρεψίας σύμφωνα με το MNA και τα κριτήρια GLIM ήταν 78,2% και 76,9%, αντίστοιχα, ενώ σύμφωνα με το TUG-test ($\geq 20 \text{ sec}$) και το HGS, μειωμένη λειτουργικότητα παρατηρήθηκε στο 9,5% και 35,6% του δείγματος, αντίστοιχα. Στον επανελέγχο, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση του βάρους ($p=.004$) και του ΔΜΣ ($p=.002$). Η λειτουργικότητα συσχετίστηκε σημαντικά με τη διατροφική κατάσταση (MNA) ($p=.028$), τη δύναμη χειρολαβής (HGS) ($p=.003$) και την αναβολή θεραπειών ($p=.034$). Τέλος, φάνηκε μη στατιστικά σημαντική συσχέτιση του TUG με την τοξικότητα και τη μείωση των θεραπευτικών δόσεων καθώς και μεταξύ MNA και επιβίωσης (πιθανώς λόγω του σχετικά περιορισμένου μεγέθους του δείγματος).

Συμπεράσματα: Η πλειοψηφία των ασθενών βρίσκονταν σε διατροφικό κίνδυνο ή με ήδη εγκατεστημένη υποθρεψία πριν την έναρξη της θεραπείας. Η συσχέτιση μεταξύ διατροφικής και λειτουργικής κατάστασης πρέπει να αξιοποιηθεί για την ανίχνευση ασθενών σε κίνδυνο εμφάνισης καχεξίας και την καθοδήγηση της διατροφικής παρέμβασης.

Λέξεις-κλειδιά: καρκινική καχεξία, διατροφική αξιολόγηση, λειτουργικότητα, MNA, κριτήρια GLIM

ABSTRACT

Cancer patients often experience weight loss (with concurrent muscle loss) in the context of cancer cachexia and/or secondary nutritional disorders, resulting in progressive reduction of their performance status.

Aim: Investigating the relationship between nutritional status and functionality in metastatic cancer patients who are set to undergo first-line systemic chemotherapy.

Methods-Materials: The sample consisted of 78 cancer patients. Prior to the first chemotherapy treatment, anthropometric measures were collected, nutritional and performance status were assessed using the Mini Nutritional Assessment (MNA) screening tool, the Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM) criteria, the Timed-Up-and-Go test (TUG-test) and handgrip strength (HGS), respectively. A follow-up evaluation was conducted 3 months after the initiation of chemotherapy. In addition, information on response to treatment and clinical outcomes were collected.

Results: In total, 78 patients [50 (64,1%) males, median age 73 years] were recorded. Mean body mass index (BMI) was $24.7 \pm 3.9 \text{ kg/m}^2$. However, according to MNA and the GLIM criteria the prevalence of malnutrition 78.2% and 76.9%, respectively. Low performance status was observed in 9.5% of patients according to TUG-test ($\geq 20 \text{ sec}$) and 35.6% according to HGS. In the follow-up evaluation, a statistically significant reduction was observed in both weight ($p=.004$) and BMI ($p=.002$). Performance status was significantly correlated with nutritional status (MNA) ($p=.028$), handgrip strength (HGS) ($p=.003$) and treatment delays ($p=.034$). Association trends were observed between TUG and dose reductions, as well as, between MNA and overall survival (probably due to the restricted sample size).

Conclusions: Most of the evaluated patients were at risk or already malnourished at baseline. The association between nutritional and functional status should be used to detect patients at risk of cachexia and to guide nutritional intervention.

Key-words: cancer cachexia, nutritional assessment, functionality, MNA, GLIM criteria

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

AgRP	Agouti-Related Peptide, Agouti-related πεπτίδιο
APR	Acute Phase Response, απόκριση οξείας φάσης
ASPEN	American Society of Enteral and Parenteral Nutrition
BAT	Brown Adipose Tissue, φαιός λιπώδης ιστός
BIA	Bioelectrical Impedance Analysis, βιοηλεκτρική εμπέδηση
CART	Cocaine- and Amphetamine-Regulated Transcript, παράγοντας ρύθμισης κοκαΐνης-αμφεταμίνης
CGA	Comprehensive Geriatric Assessment
CRP	C-reactive Protein, C-αντιδρώσα πρωτεΐνη
CT	Computed Tomography, αξονική τομογραφία
DXA	Dual-energy X-ray Absorptiometry, απορροφησιμετρία ακτινών X διπλής ενέργειας
GLIM	Global Leadership Initiative on Malnutrition
GPS	Glasgow Prognostic Score
GUG	Get-Up-and-Go
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
ESPEN	European Society of Enteral and Parenteral Nutrition
FFM	Fat Free Mass, άλιπη μάζα σώματος
FFMI	Fat Free Mass Index, δείκτης άλιπης μάζας σώματος
IFNγ	Interferon gamma, ιντερφερόνη- γ
IGF-1	Insulin like Growth Factor-1, ινσουλινόμορφος αυξητικός παράγοντας
IL-1	Interleukin-1, ιντερλευκίνη-1
IL-6	Interleukin-6, ιντερλευκίνη-6
KPS	Karnofsky Performance Status
mGPS	Modified Glasgow Prognostic Score
MNA	Mini Nutritional Assessment
MRI	Magnetic Resonance Imagining, μαγνητική τομογραφία
MST	Malnutrition Screening Tool
MUST	Malnutrition Universal Screening Tool
NPY	Neuropeptide Y, νευροπεπτίδιο Y
NRS-2002	Nutrition Risk Screening 2002

NSCLC	Non-Small-Cell Lung Carcinoma, μη-μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα
PG-SGA	Patient-Generated Subjective Global Assessment
POMC	Pro-opiomelanocortin, προ-οπιομελανοκορτίνη
PS	Performance Status, λειτουργική κατάσταση
REE	Resting Energy Expenditure, βασικός μεταβολισμός ηρεμίας
ROS	Reactive Oxygen Species, ενεργές μορφές οξυγόνου
SGA	Suggestive Global Assessment
SPPB	Short Physical Performance Battery
TNFα	Tumor Necrosis Factor alpha, παράγοντας νέκρωσης όγκου
TUG	Timed-Up-and-Go
WHO	World Health Organization – Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας
UCPs	Uncoupling Proteins, διαζευκτικές πρωτεΐνες
ΔΜΣ	Δείκτης Μάζας Σώματος

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα νεοπλασματικά νοσήματα είναι από τις κύριες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας παγκοσμίως και ο αριθμός των νέων περιπτώσεων αναμένεται να αυξηθεί σημαντικά κατά τις επόμενες δεκαετίες. (1) Παράλληλα τα τελευταία χρόνια, όλοι οι τύποι θεραπείας παρουσιάζουν βελτίωση στην πολυπλοκότητα, την ακρίβεια και την ικανότητά τους να στοχεύουν συγκεκριμένα χαρακτηριστικά των καρκινικών κυττάρων. Έτσι, ενώ πολλές περιπτώσεις νεοπλασματικών νοσημάτων παραμένουν μη ιάσιμες, μπορούν να μετατραπούν σε χρόνιες παθήσεις. Ωστόσο, όλες αυτές οι θεραπείες παρεμποδίζονται ή αποκλείονται από την συχνή ανάπτυξη υποσιτισμού και μεταβολικών διαταραχών σε καρκινοπαθείς, που προκαλούνται από τον όγκο ή από τη θεραπεία του.

Ένα από τα βασικά χαρακτηριστικά γνωρίσματα των ασθενών με νεοπλασματικά νοσήματα είναι η επιδείνωση της θρεπτικής τους κατάστασης η οποία εκδηλώνεται συνήθως με σημαντικού βαθμού απώλεια βάρους – ήδη κατά τη διάγνωση της νόσου – σε εξάρτηση και με την πρωτοπαθή εντόπιση. Μεγαλύτερη απώλεια παρατηρείται σε ασθενείς με καρκίνο του παγκρέατος, του πνεύμονα και του ανώτερου γαστρεντερικού συστήματος ενώ σχετικά περιορισμένη σε ασθενείς με μη-Hogdkin λεμφώματα, σαρκώματα και καρκίνο του μαστού.

Η προαναφερόμενη απώλεια βάρους συνοδεύεται συνήθως και με απώλεια μυϊκής μάζας και σχετίζεται όχι μόνο με μειωμένη πρόσληψη τροφής (που παρατηρείται στον απλό υποσιτισμό) αλλά και με επιπρόσθετες μεταβολικές διαταραχές που οφείλονται στην υπερπαραγωγή κυττοκινών ή/και σε διαταραχή ορμονικών σημάτων. (2) Οι διαταραχές αυτές έχουν ως αποτέλεσμα την αύξηση του μεταβολικού ρυθμού ηρεμίας (Resting Energy Expenditure – REE), την αντίσταση στην ινσουλίνη, την αυξημένη λιπόλυση και πρωτεόλυση, την παραγωγή συστηματικής φλεγμονής, την ενεργοποίηση απρόσφορων βιοχημικών κύκλων κλπ. Οι προαναφερόμενες παθοφυσιολογικές διαταραχές προκαλούν μεταβολές της σύστασης του σώματος, ως αποτέλεσμα διαταραχής του ισοζυγίου της ενέργειας και των πρωτεϊνών, συνθέτοντας τον ορισμό του συνδρόμου της καρκινικής καχεξίας. Οι διαταραχές της θρέψης είναι δυνατόν να επιδεινώνονται περαιτέρω λόγω και της τοξικότητας της αντινεοπλασματικής θεραπείας, όπως για παράδειγμα ναυτία-έμεση, διαταραχές γεύσης-όσφρησης, στοματίτιδα-βλενογονίτιδα, αίσθημα κόπωσης κλπ.

Η συχνότητα της υποθρεψίας/καρκινικής καχεξίας κυμαίνεται από 40% κατά τη διάγνωση της νόσου έως το 80% των ασθενών σε προχωρημένα στάδια (3) και έχει συσχετισθεί με αυξημένη νοσηρότητα, τοξικότητα στη θεραπεία, μειωμένη λειτουργικότητα και έκπτωση της ποιότητας της ζωής, καθώς και με

αυξημένη θνησιμότητα. Για όλους τους παραπάνω λόγους, έχει κριθεί απαραίτητη η αξιολόγηση της διατροφικής και λειτουργικής κατάστασης των ασθενών στην καθ' ημέρα κλινική πράξη.

Σε κλινικό επίπεδο, η ανίχνευση της υποθρεψίας/καχεξίας σε ασθενείς με νεοπλασματικά νοσήματα βασίζεται κυρίως στο ιστορικό ακούσιας απώλειας βάρους (με σύνηθες χρησιμοποιούμενο όριο το ποσοστό $\geq 5\%$ τους τελευταίους 3-6 μήνες). Λαμβάνοντας όμως υπόψιν ότι η καρκινική υποθρεψία/καχεξία αποτελεί ένα πολυπαραγοντικό σύνδρομο, η διάγνωσή της και η εκτίμηση της κατάστασης των ασθενών απαιτεί εκτενή διατροφική αξιολόγηση, η οποία θα πρέπει να διερευνά τέσσερις βασικούς τομείς: πρόσληψη τροφής, παρουσία συστηματικής φλεγμονής/καταβολισμού, μυϊκή μάζα και δύναμη και λειτουργικότητα και ψυχική ικανότητα. (4) Απαραίτητη προϋπόθεση για την αποτελεσματική αντιμετώπιση της καρκινικής καχεξίας είναι η πρόωμη ανίχνευση του συνδρόμου και των λειτουργικών διαταραχών που αυτό συνεπάγεται.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

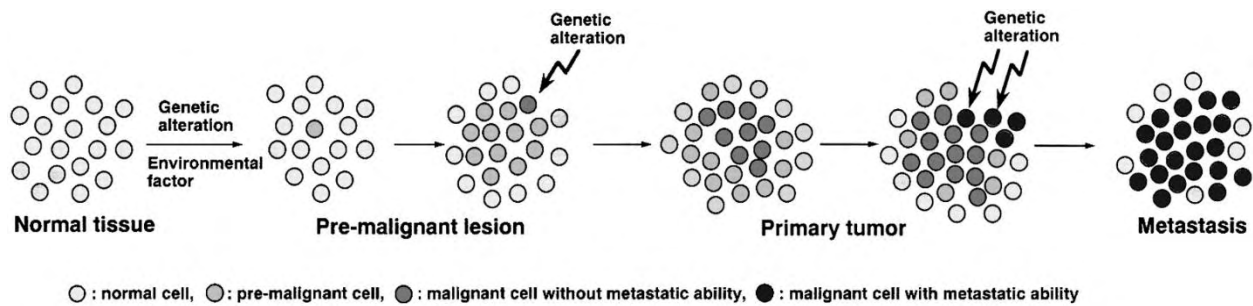
1. Νεοπλασματικά νοσήματα

1.1. Ορισμός

Ο όρος «καρκίνος», εναλλακτικά «κακοήθης όγκος» ή «νεόπλασμα», αναφέρεται σε ένα μεγάλο εύρος ασθενειών που μπορούν να επηρεάσουν οποιοδήποτε μέρος του σώματος. Ο καρκίνος είναι μια ασθένεια που οφείλεται σε μεταλλάξεις συγκεκριμένων γονιδίων ενός κυττάρου, η συσσωρευτική δράση των οποίων οδηγεί στη διατάραξη του φυσιολογικού κυτταρικού κύκλου με αποτέλεσμα τον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό τους και τη δημιουργία όγκων. (5) Ενώ τα φυσιολογικά κύτταρα του οργανισμού περιορίζονται σε αυστηρά ορισμένους ανατομικούς τομείς, τα νεοπλασματικά κύτταρα έχουν την τάση να αποκτούν προοδευτικά ιδιότητες που τους επιτρέπουν να αποικίζουν και να αναπτύσσουν δευτερογενείς εστίες κακοήθειας σε σημεία διαφορετικά της αρχικής τους εντόπισης. Το στάδιο κατά το οποίο τα καρκινικά κύτταρα αποκολλώνται από τον πρωτογενή όγκο, μεταφέρονται σε άλλες θέσεις και αναπτύσσονται ως δευτερογενείς όγκοι ονομάζεται μετάσταση. (6)

Αρχικά, πριν από την εμφάνιση πλήρως κακοηθών διηθητικών όγκων, εντοπίζονται σε διάφορα όργανα προ-κακοήθεις αλλοιώσεις, όπως η δυσπλασία και η υπερπλασία, οι οποίες προκαλούνται είτε από γενετικές μεταβολές είτε από περιβαλλοντικούς παράγοντες. Στη συνέχεια, αυτές οι αλλοιώσεις συσσωρεύονται στα προ-κακοήθη κύτταρα, τα οποία μετατρέπονται σε κακοήθη, με αποτέλεσμα τη δημιουργία του πρωτογενούς όγκου. Ωστόσο, στο αρχικό στάδιο, τα κύτταρα δεν έχουν διηθητικές και μεταστατικές ιδιότητες. Νέοι κλώνοι με ικανότητες διήθησης και μετάστασης εμφανίζονται ως αποτέλεσμα της περαιτέρω συσσώρευσης γενετικών αλλοιώσεων. Ωστόσο, μόνο ένας περιορισμένος αριθμός κυττάρων σε έναν πρωτογενή όγκο θεωρείται ότι είναι εξαιρετικά μεταστατικός. (7)

Καθώς ο πρωτογενής όγκος αναπτύσσεται, απαιτείται η δημιουργία νέων αγγείων, μια διαδικασία που ονομάζεται αγγειογένεση. Αυτά τα νέα αιμοφόρα αγγεία υποστηρίζουν τις μεταβολικές ανάγκες του όγκου και παρέχουν μια οδό διαφυγής από την οποία τα καρκινικά κύτταρα μπορούν να αποκολληθούν από τον αρχικό όγκο, χάνοντας την πρόσφυσή τους σε γειτονικά τους κύτταρα εκκρίνοντας πρωτεάσες για τη διάσπαση εμποδίων (π.χ. ίνες κολλαγόνου) και να εισέλθουν στην κυκλοφορία του αίματος και του λεμφικού ιστού (Εικόνα 1). (8)



Εικόνα 1. Σταδιακή κακοήθης εξέλιξη του καρκίνου στον άνθρωπο σε συνδυασμό με τη συσσώρευση γενετικών αλλοιώσεων στα κύτταρα. (7)

1.2. Επιπολασμός

Τα νεοπλασματικά νοσήματα αποτελούν ήδη ένα επιδημιολογικό πρόβλημα παγκοσμίως, το οποίο αναμένεται να οξυνθεί λόγω της αύξησης και της γήρανσης του πληθυσμού καθώς και λόγω της υιοθέτησης συμπεριφορών και αλλαγών στον τρόπο ζωής, που είναι γνωστό ότι προκαλούν καρκίνο, ιδιαίτερα στις λιγότερο αναπτυγμένες χώρες. Σύμφωνα με τα στοιχεία της GLOBOCAN (9), το 2012 παρατηρήθηκαν 14,1 εκατομμύρια νέα περιστατικά και 8,2 εκατομμύρια θάνατοι λόγω καρκίνου παγκοσμίως ενώ για το 2018 αναμενόταν να σημειωθούν 1,7 εκατομμύρια νέα περιστατικά καρκίνου και 609.640 θάνατοι στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής. (10) Αντίστοιχα, έως το 2030 σε παγκόσμια κλίμακα, ο αριθμός των νέων περιστατικών προβλέπεται ότι θα αγγίξει τα 22,2 εκατομμύρια και οι θάνατοι, τα 13,2 εκατομμύρια. (1)

2. Κατάσταση θρέψης νεοπλασματικών ασθενών

Η κατάσταση θρέψης των ασθενών με νεοπλασματικά νοσήματα έχει συνδεθεί με την πρόγνωση της νόσου, την επιβίωση, την ανταπόκριση και ανοχή του οργανισμού στην νεοπλασματική θεραπεία, την ποιότητα ζωής του ασθενούς, τη νοσηλεία (συχνότητα και διάρκεια), την ένταση των συμπτωμάτων καθώς και την μυϊκή δύναμη και τη λειτουργικότητα (performance status – PS). (11)

2.1. Καρκινική καχεξία

2.1.1. Ορισμός - Επιπολασμός

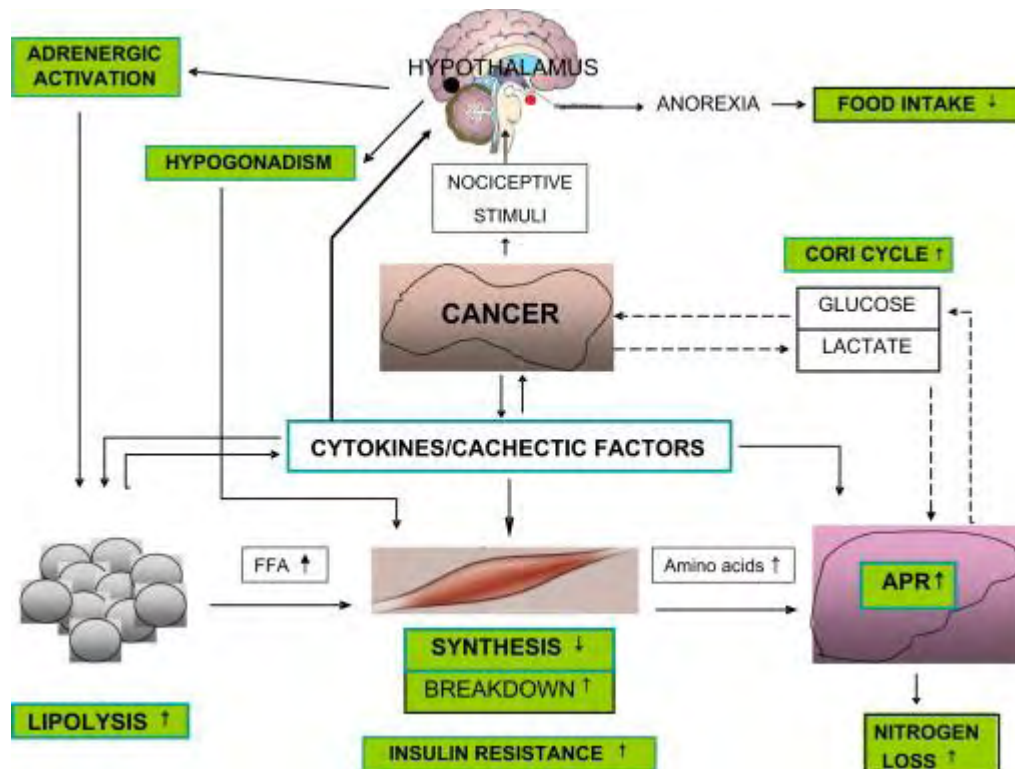
Η καρκινική καχεξία είναι το πιο συχνό παρα-νεοπλασματικό νόσημα καθώς απαντάται στο 50% των ασθενών. (12) Ωστόσο, λόγω της πολυπλοκότητάς του παρατηρούνται διαφορές στους ήδη υπάρχοντες ορισμούς: γεγονός που δημιουργεί προβλήματα στη σύγκριση μελετών και τη χρήση του όρου στην κλινική πράξη. (13) Οι Fearon και συν. συνέθεσαν τον ορισμό της καρκινικής καχεξίας, σύμφωνα με τον οποίο πρόκειται για ένα πολυ-παραγοντικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από συνεχή απώλεια μυϊκού ιστού (με ή χωρίς απώλεια λιπώδους ιστού) που δεν είναι εφικτό να αναστραφεί πλήρως μέσω συμβατικής διατροφικής θεραπείας και υποστήριξης και οδηγεί σε προοδευτική έκπτωση της λειτουργικότητας. (4)

Η καχεξία είναι πιο συχνή σε παιδιά και ηλικιωμένους ασθενείς και γίνεται πιο έντονη καθώς η ασθένεια εξελίσσεται. Ο συνολικός επιπολασμός του συνδρόμου της καρκινικής καχεξίας κυμαίνεται από 40% στη διάγνωση του καρκίνου έως 70-80% σε προχωρημένα στάδια της νόσου. Ο επιπολασμός με βάση τον πρωτογενή όγκο είναι: 83-85% στον παγκρεατικό καρκίνο και τους καρκίνους του γαστρεντερικού συστήματος, 54-60% στον καρκίνο του πνεύμονα και του προστάτη, 32-48% στον καρκίνο του μαστού, τα σαρκώματα, τα λεμφώματα και τις λευχαιμίες (14) ενώ σε περισσότερο από 20% των ασθενών είναι η κύρια αιτία θανάτου. (15)

2.1.2. Παθοφυσιολογία

Η παθοφυσιολογία του συνδρόμου είναι πολυ-παραγοντική και χαρακτηρίζεται από αρνητικό πρωτεϊνικό και ενεργειακό ισοζύγιο που προκαλείται από τον συνδυασμό μειωμένης ενεργειακής πρόσληψης και διαταραχών του μεταβολισμού. (4) Η νεοπλασία συνδέεται με την ενεργοποίηση προφλεγμονωδών και νευρο-ενδοκρινικών αποκρίσεων. Αυτές οδηγούν σε μειωμένη πρόσληψη τροφής και

μεταβολικές διαταραχές. Η αδρενεργική ενεργοποίηση και οι λιπολυτικοί παράγοντες που σχετίζονται με τον όγκο οδηγούν σε αυξημένη λιπόλυση. Οι επιδράσεις του υπογοναδισμού, της αντίστασης στην ινσουλίνη, της αδρενεργικής ενεργοποίησης και της συστηματικής φλεγμονής σε συνδυασμό με τον υποσιτισμό οδηγούν σε μυϊκή ατροφία ενώ η ηπατική σύνθεση πρωτεϊνών διεγείρεται ως μέρος της απόκρισης οξείας φάσης. Επιπλέον, οι «απρόσφοροι» βιοχημικοί κύκλοι (όπως ο κύκλος του Cori) συμβάλλουν στον υπερκαταβολισμό (Εικόνα 2). (16)



Εικόνα 2. Φυσιολογία της καρκινικής καχεξίας. (16)

2.1.2.1. Αρνητικό ισοζύγιο ενέργειας

Σε νεοπλασματικές νόσους προχωρημένου σταδίου, πληθώρα παραγόντων μπορεί άμεσα να οδηγήσει σε μειωμένη πρόσληψη τροφής και συνεπώς χαμηλότερη ενεργειακή πρόσληψη. Μεγάλο ποσοστό ασθενών αναφέρει συμπτώματα που οφείλονται τόσο στο σημείο εντόπισης του όγκου όσο και στην τοξικότητα της νεοπλασματικής θεραπείας (χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία, χειρουργική επέμβαση) όπως δυσφαγία (δυσκολία κατάποσης, οδυνοφαγία), ναυτία, ξηροστομία, στοματίτιδα, βλεννογονίτιδα, διαταραχές γεύσης και όσφρησης. Άλλοι παράγοντες μπορεί να έχουν έμμεση επίδραση στην διατροφική

πρόσληψη επηρεάζοντας την όρεξη και την διάθεση για φαγητό όπως ο πόνος, η κόπωση και η κατάθλιψη. Γαστρεντερικά προβλήματα όπως το κοιλιακό άλγος, η ναυτία, ο έμετος, η εντερική απόφραξη και ο πρόωρος κορεσμός είναι συνηθισμένα και μπορεί να οδηγήσουν σε απώλεια της όρεξης και συνειδητή ασιτία με σκοπό την αποφυγή των παραπάνω δυσάρεστων συμπτωμάτων. (17) Παράλληλα με τη μειωμένη διατροφική πρόσληψη, οι νεοπλασματικοί ασθενείς αντιμετωπίζουν προβλήματα δυσαπορρόφησης των θρεπτικών συστατικών λόγω βλαβών του εντερικού βλεννογόνου και διαταραχών της πέψης που οφείλονται στην τοξικότητα της θεραπείας και αλληλεπίδραση των θρεπτικών συστατικών με τη φαρμακευτική αγωγή. (18)

Μελέτες έχουν δείξει ότι ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο και χαμηλή διατροφική πρόσληψη λόγω δυσκολιών στη θρέψη καταναλώνουν 900-1100kcal/ημέρα (19) με άλλες μελέτες να αναφέρουν συνολικά ενεργειακά ελλείμματα μέχρι και 55.000kcal κατά τη διάρκεια της χημειο- και ακτινοθεραπείας. (20) Σε νεοπλασματικούς ασθενείς, έχει αναφερθεί μεγάλη διακύμανση στην πρόσληψη ενέργειας που κυμαίνεται από 4 έως 53 kcal/kg/ημέρα. (18)

Ο βασικός μεταβολισμός ηρεμίας (resting energy expenditure – REE) αυξάνεται επίσης στην καρκινική καχεξία, με τους απρόσφορους βιοχημικούς κύκλους να αποτελούν την κύρια αιτία αυτής της αύξησης. Ένα παράδειγμα είναι ο μετασχηματισμός γλυκόζης-πυροσταφυλικού-γαλακτικού οξέος στον κύκλο του Cori. Η παραγωγή γαλακτικού οξέος από τον όγκο οδηγεί στη μετατροπή του γαλακτικού σε πυροσταφυλικό και στη συνέχεια σε γλυκόζη στο ήπαρ μια διαδικασία που απαιτεί υψηλή κατανάλωση ενέργειας. Στη συνέχεια, η παραγόμενη γλυκόζη εισέρχεται στην κυκλοφορία, τροφοδοτεί τον όγκο με ενέργεια, μετασχηματίζεται και πάλι σε γαλακτικό οξύ και ο κύκλος συνεχίζεται. Σε ασθενείς με καχεξία, ο κύκλος του Cori περιγράφηκε ότι αντιπροσωπεύει το 50% του συνολικού κύκλου εργασιών γλυκόζης, σε σύγκριση με το 20% σε ασθενείς με σταθερό βάρος. (21)

Αυξημένη REE σε ορισμένους ασθενείς με καρκίνο προκαλεί και η αυξημένη θερμογένεση στο φαιό λιπώδη ιστό (brown adipose tissue – BAT) ή στους σκελετικούς μύες. Ο BAT παίζει σημαντικό ρόλο στον έλεγχο τόσο της θερμοκρασίας του σώματος όσο και της ενεργειακής ισορροπίας σε πολλά θηλαστικά, συμπεριλαμβανομένων των ανθρώπων, αλλά γενικά δεν απαντάται σε ενήλικες. Το αντίθετο διαπιστώθηκε στο 80% καχεκτικών ασθενών σε σύγκριση με το 13% της ομάδας ελέγχου. (22) Η θερμογενετική δράση του BAT και των σκελετικών μυών οφείλεται στην παρουσία διαζευκτικών πρωτεϊνών (uncoupling proteins – UCPs), οι οποίες σχετίζονται με τη ρύθμιση της συγκέντρωσης πρωτονίων στα μιτοχόνδρια και την παραγωγή ενεργών μορφών οξυγόνου (reactive oxygen species – ROS). Υπάρχουν τρία είδη UCP: η UCP1, η οποία απαντάται μόνο στον BAT, η UCP2 βρέθηκε στους

περισσότερους ιστούς και η UCP3, η οποία βρίσκεται μόνο στον BAT και τους σκελετικούς μύες. Από τα τρία, η UCP1 θεωρείται σημαντικότερη, αν και η UCP3 μπορεί επίσης να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στην ενεργειακή ισορροπία και τον μεταβολισμό των λιπιδίων. (23)

2.1.2.2. Ανορεξία

Η ρύθμιση του αισθήματος πείνας/κορεσμού είναι μια αυστηρά ελεγχόμενη διαδικασία που λαμβάνει χώρα στον τοξοειδή πυρήνα του υποθαλάμου μέσω ενός συνόλου νευρώνων που διεγείρουν ή καταστέλλουν την πρόσληψη τροφής. Υπεύθυνοι για τη διέγερση της όρεξης είναι οι νευρώνες του νευροπεπτιδίου Y (neuropeptide Y – NPY) και του Agouti-related πεπτιδίου (Agouti-related peptide – AgRP). Αντίθετα, οι νευρώνες της προ-οπιομελανοκορτίνης (pro-opiomelanocortin – POMC) και του παράγοντα ρύθμισης κοκαΐνης-αμφεταμίνης CART (cocaine-and amphetamine-regulated transcript) είναι υπεύθυνοι για την αναστολή της όρεξης. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, ο τοξοειδής πυρήνας του υποθαλάμου ενημερώνεται για τη μεταβολική κατάσταση των περιφερικών ιστών από ένα εκτεταμένο προσαγωγό δίκτυο και στη συνέχεια ενεργοποιεί την κατάλληλη απόκριση: διέγερση του αισθήματος της πείνας και πρόσληψη τροφής λόγω χαμηλών ενεργειακών αποθεμάτων και έντονου καταβολισμού, ή αίσθημα κορεσμού και καταστολή της όρεξης όταν τα αποθέματα ενέργειας έχουν αναπληρωθεί και ακολουθούνται αναβολικές οδοί. (24) (25)

Η παρουσία νεοπλασίας διαταράσσει τη φυσιολογική ισορροπία μεταξύ NPY/AgRP και POMC/CART, η οποία μετατοπίζεται προς την ανορεξιογόνο απόκριση με αποτέλεσμα ο υποθάλαμος να μην είναι πλέον ευαίσθητος στα περιφερειακά ορεξιογόνα ερεθίσματα. Επομένως, ένας παράγοντας που συμβάλλει στην παθοφυσιολογία είναι η διαταραχή στην ευαισθησία των υποδοχέων του υποθαλάμου στα περιφερειακά σήματα. Ένας άλλος πιθανός κεντρικός μηχανισμός που οδηγεί σε μια ακατάλληλη απόκριση του υποθαλάμου είναι και η υπερκινητοποίηση του συστήματος μελανοκορτίνης μέσω της οποίας παρατηρείται συνεχής και επίμονη ενεργοποίηση των νευρώνων POMC/CART και αναστολή των NPY/AgRP. (12)

2.1.2.3. Κυτοκίνες

Οι κυτοκίνες είναι μόρια πρωτεϊνών που απελευθερώνονται από λεμφοκύτταρα και/ή μονοκύτταρα - μακροφάγα στην κυκλοφορία και μεταφέρονται στον εγκέφαλο μέσω του αιματοεγκεφαλικού φραγμού. Οι κυτοκίνες παράγονται επίσης από νευρώνες και γλοιακά κύτταρα εντός του εγκεφάλου, εν μέρει ως απόκριση σε περιφερικές κυτοκίνες. (26) Πολυάριθμες κυτοκίνες, συμπεριλαμβανομένου του παράγοντα

νέκρωσης όγκου (tumor necrosis factor alpha – TNF α), η ιντερλευκίνη-1 (interleukin-1 – IL-1), η ιντερλευκίνη-6 (interleukin-6 – IL-6) και η ιντερφερόνη- γ (interferon gamma – IFN γ) έχουν θεωρηθεί ότι παίζουν ρόλο στην αιτιολογία της καρκινικής καχεξίας, αν και αυτή σπάνια μπορεί να αποδοθεί στην παραγωγή, μίας και μόνο, οποιασδήποτε κυτοκίνης αλλά σχετίζεται με ένα σύνολο κυτοκινών και άλλων καχεκτικών παραγόντων που λειτουργούν συνεργιστικά. Αξίζει να σημειωθεί ότι δεν είναι βέβαιο εάν η παραγωγή κυτοκινών πραγματοποιείται κυρίως από φλεγμονώδη κύτταρα του όγκου ή του ξενιστή. (27)

Οι συστημακές αλλαγές σε απόκριση στη φλεγμονή, όπως είναι η παραγωγή προ-φλεγμονωδών κυτοκινών, είτε αυτή προέρχεται από καρκινικά κύτταρα είτε αποτελεί αντίδραση των κυττάρων του ξενιστή στα καρκινικά κύτταρα, υποδηλώνουν την απόκριση οξείας φάσης (acute phase response – APR) που παρατηρείται σε πολλές κακοήθειες και στην καχεξία. (27) Μέχρι και 50% των ασθενών με στερεούς επιθηλιακούς καρκίνους μπορεί να έχουν αυξημένη APR, η οποία σχετίζεται με αυξημένο REE και μειωμένη πρόσληψη ενέργειας. (28)

Το πρόβλημα με την αναγνώριση και ερμηνεία συγκεκριμένων αποκρίσεων σε μεμονωμένες κυτοκίνες οφείλεται στη σημαντική αλληλοεπικάλυψη και περιπλοκότητα του δικτύου παραγωγής και δράσης των κυτοκινών. Για παράδειγμα, η παραγωγή TNF α ή IL-1 προκαλεί τη σύνθεση μιας ποικιλίας άλλων προ-φλεγμονωδών κυτοκινών όπως η IL-6. Ο καρκίνος και η φλεγμονή μπορούν να προκαλέσουν την αλληπάλληλη και ταυτόχρονη παραγωγή αρκετών κυτοκινών. Υψηλά επίπεδα TNF α , IL-6 και IL-1 στον ορό έχουν βρεθεί σε ασθενείς με καρκίνο και τα επίπεδα αυτών των κυτοκινών φαίνεται να συσχετίζονται με την εξέλιξη ορισμένων όγκων, προκαλούν ανορεξία, μείωση της πρόσληψης τροφής, επαγωγή της μυϊκής αποδόμησης και καρκινική καχεξία. (29)

2.1.2.4. Έκπτωση μυϊκής μάζας

Σε υγιείς ενήλικες, η μυϊκή μάζα παραμένει αρκετά σταθερή, ακόμα και απουσία ερεθισμάτων (π.χ. άσκηση) με αποτέλεσμα να διατηρείται μια γενική ισορροπία μεταξύ σύνθεσης και αποδόμησης των μυϊκών πρωτεϊνών. Ωστόσο, η καρκινική καχεξία χαρακτηρίζεται από απώλεια μυϊκού ιστού, η οποία μπορεί να οφείλεται σε πολλαπλούς παράγοντες που προέρχονται από τα νεοπλασματικά κύτταρα ή τα κύτταρα του ίδιου του ξενιστή ως απάντηση στη φλεγμονή και την ανάπτυξη του όγκου. Οι διαθέσιμες ενδείξεις υποδεικνύουν ότι εξέχοντα ρόλο διαδραματίζει η αυξημένη αποικοδόμηση των μυϊκών πρωτεϊνών, η μειωμένη πρωτεϊνοσύνθεση και η ελαττωματική μυογένεση. Ειδικά μόρια ρύθμισης των μυϊκών πρωτεϊνών (π.χ. σύστημα ουβικιτίνης - πρωτεασώματος, μυστατίνη, παράγοντες επαγωγής απόπτωσης) ρυθμίζονται θετικά, ενώ άλλοι παράγοντες, όπως ο ινσουλινόμορφος αυξητικός

παράγοντας (insulin like growth factor-1 – IGF-1), ρυθμίζονται αρνητικά με συνέπεια την έκπτωση της μυϊκής μάζας. Αυτή η ανισορροπία μεταξύ του πρωτεϊνικού καταβολισμού και αναβολισμού (αύξηση της πρωτεόλυσης και ταυτόχρονη μείωση της πρωτεϊνοσύνθεσης) αποτελεί την πιο εμφανή μεταβολική εξήγηση. (30) Επιπλέον, αλλαγές στον ενεργειακό μεταβολισμό, ιδιαίτερα μιτοχονδριακές δυσλειτουργίες, φαίνεται να εμπλέκονται στην μυϊκή έκπτωση. (29)

Ο επιπολασμός της μυϊκής αποδόμησης έχει αναφερθεί μεταξύ 20% και 70%, ανάλογα με τον τύπο του όγκου και τα κριτήρια που χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση. (31) Σε ασθενείς με καρκίνο σε προχωρημένο στάδιο, τα ποσοστά αυτά ποικίλλουν ανάλογα με τον τύπο του όγκου, το στάδιο της νόσου και το εργαλείο αξιολόγησης. Σε ασθενείς στα πρώτα στάδια της νόσου που υποβάλλονται σε θεραπευτική αγωγή, ο επιπολασμός της απώλειας μυϊκής μάζας κυμαίνεται από 16% στον καρκίνο του στήθους, έως και 40,3% στους ασθενείς με ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα. (32)

2.1.3. Διάγνωση – Στάδια

Σύμφωνα με τους Fearon και συν. για τη διάγνωση του συνδρόμου της καρκινικής καχεξίας απαιτείται να τηρούνται οι εξής προϋποθέσεις:

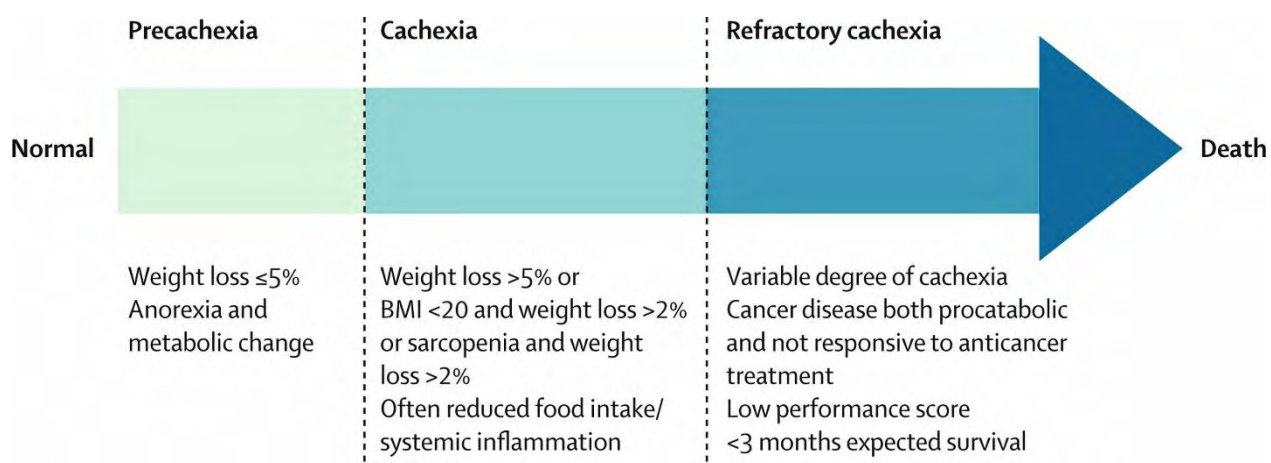
- απώλεια βάρους μεγαλύτερη από 5% τους τελευταίους 6 μήνες, ή
- ΔΜΣ <20kg/m² και απώλεια βάρους μεγαλύτερη από 2%, ή
- σαρκοπενία (άνδρες: <7,26kg/m², γυναίκες: <5,45 kg/m²) και απώλεια βάρους μεγαλύτερη από 2%. (4)

Η χρονική στιγμή της διάγνωσης είναι όμως εξίσου σημαντική για την αξιολόγηση του βαθμού καχεξίας, την παρακολούθηση της εξέλιξης του συνδρόμου καθώς και για τη θεραπευτική αντιμετώπισή του. Το φάσμα της καρκινικής καχεξίας, το οποίο αξίζει να σημειωθεί δεν διανύουν ολόκληρο όλοι οι ασθενείς, διαχωρίζεται σε 3 στάδια (Εικόνα 3):

1. Προ-καχεξία (precachexia),
2. Καχεξία (cachexia) και
3. Ανθεκτική καχεξία (refractory cachexia).

Στην προ-καχεξία (1^ο στάδιο) πρώιμες κλινικές και μεταβολικές ενδείξεις όπως η ανορεξία και η μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη προηγούνται της ουσιαστικής απώλειας βάρους, η οποία είναι ≤5%. Προς το παρόν, δεν υπάρχουν ισχυροί βιοχημικοί δείκτες για την αναγνώριση των προ-καχεκτικών ασθενών

που ενδέχεται να προχωρήσουν περαιτέρω ή του ρυθμού με τον οποίο θα εξελιχθεί το σύνδρομο. Ο κίνδυνος μετάβασης στο επόμενο στάδιο ποικίλει και εξαρτάται από παράγοντες όπως ο τύπος και το στάδιο του καρκίνου, η παρουσία συστηματικής φλεγμονής, η διατροφική πρόσληψη και η ανταπόκριση στην νεοπλασματική θεραπεία. Αν και η ανίχνευση των ασθενών στο στάδιο της προ-καχεξίας είναι δύσκολη, ιδιαίτερα σε υπέρβαρους ή παχύσαρκους ασθενείς, θεωρείται ότι η πρώιμη παρέμβαση σε αυτό το στάδιο (διατροφική ή/και φαρμακευτική) μπορεί να οδηγήσει σε πρόληψη της εξέλιξης του συνδρόμου από προ-καχεξία σε καχεξία. (33) Ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν απώλεια βάρους σε συνδυασμό με χαμηλό ΔΜΣ ή έκπτωση μυϊκής μάζας κατατάσσονται στο 2ο στάδιο του συνδρόμου (καχεξία). Η θεραπεία στους ασθενείς αυτούς πρέπει να στοχεύει στην ανάκτηση του σωματικού βάρους και της μυϊκής μάζας ή στην αποτροπή περαιτέρω επιδείνωσης και εγκατάστασης ανθεκτικής καχεξίας (3^ο στάδιο). Η καχεξία τελικού σταδίου επέρχεται ως αποτέλεσμα προχωρημένης ή επιθετικής νόσου, η οποία δεν ανταποκρίνεται στην θεραπεία. Θεωρείται κλινικά μη αναστρέψιμη και σχετίζεται με υψηλό καταβολισμό και άλλους παράγοντες που καθιστούν την όποια θεραπευτική προσέγγιση για τη διαχείριση της απώλειας βάρους μη εφικτή ή ακατάλληλη. Η ανθεκτική καχεξία χαρακτηρίζεται από χαμηλή λειτουργικότητα και προσδόκιμο ζωής <3 μηνών και οι θεραπευτικές παρεμβάσεις σε αυτό το στάδιο επικεντρώνονται κυρίως στην ανακούφιση του ασθενούς από τις επιπλοκές της καχεξίας, π.χ. έλεγχο των συμπτωμάτων (διέγερση της όρεξης, αντιμετώπιση της ναυτίας). (4)



Εικόνα 3. Στάδια του συνδρόμου καρκινικής καχεξίας. (4)

2.1.4. Επιπτώσεις καρκινικής καχεξίας

Η καρκινική καχεξία έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζει την έκβαση της νόσου, την ποιότητα ζωής των ασθενών και την επιβίωσή τους σε σύγκριση με ασθενείς που έχουν σταθερό βάρος. (14) Οι ασθενείς με καχεξία εμφανίζουν πολυάριθμες επιπλοκές, όπως μειωμένη αποτελεσματικότητα της χημειοθεραπείας, μειωμένη κινητικότητα και λειτουργικότητα του αναπνευστικού και καρδιαγγειακού συστήματος, που οδηγούν σε μειωμένη ποιότητα ζωής και μειωμένη επιβίωση. (34) (35) Έχει δειχθεί ότι οι ίδιοι οι ασθενείς αξιολογούν την ποιότητα ζωής τους με βάση κριτήρια που σχετίζονται με την απώλεια βάρους και την κατάσταση θρέψης σε ποσοστό 50%, αντί για την εντόπιση, τη διάρκεια και το στάδιο της νόσου. Συγκεκριμένα, η ποιότητα ζωής σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο επηρεάζεται σημαντικά από συμπτώματα που σχετίζονται με τον πόνο, την κόπωση και τη μειωμένη όρεξη, ιδιαίτερα σε καχεξία τελικού σταδίου. (21) Οι χαμηλοί δείκτες ποιότητας ζωής έχουν αποδειχθεί ότι συνοδεύονται από σημαντική μείωση της φυσικής δραστηριότητας και της ικανότητας άσκησης, η οποία συνδέεται στενά με την απώλεια βάρους.

Επιπλέον, παρουσία καρκινικής καχεξίας παρατηρείται αύξηση του χειρουργικού κινδύνου και επηρεάζεται αρνητικά η ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία και την ακτινοθεραπεία. (36) Η καχεξία μειώνει, επίσης, την ικανότητα των ασθενών να ανέχονται την αντικαρκινική θεραπεία. Οι ασθενείς με καρκίνο που παρουσιάζουν απώλεια βάρους πριν και κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας λαμβάνουν χαμηλότερη αρχική δόση και παρουσιάζουν πιο συχνή και σοβαρή τοξικότητα, με αποτέλεσμα τη μείωση της θεραπευτικής δόσης σε σύγκριση με τους ασθενείς με σταθερό βάρος. (37) Σε μια προοπτική μελέτη 100 ασθενών με μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (non-small-cell lung cancer – NSCLC) που υποβάλλονταν σε χημειοθεραπεία, οι υποσιτισμένοι ασθενείς και οι ασθενείς με υπο-αλβουμιναιμία εμφάνισαν τοξικότητα στη θεραπεία πιο συχνά από τους υπολοίπους. (38) Σε άλλη μελέτη, ηλικιωμένοι ασθενείς με NSCLC και καχεξία παρουσίασαν υψηλότερο κίνδυνο αναπηρίας, παρατεταμένο χρόνο νοσηλείας και υψηλότερο ιατρικό κόστος ενώ λάμβαναν χημειοθεραπεία. (39)

Οι συνέπειες της καρκινικής καχεξίας δεν περιορίζονται μόνο στη φυσιολογία του σώματος. Η καχεξία επιφέρει συχνά σημαντικές συναισθηματικές και κοινωνικές επιπτώσεις τόσο για τους ασθενείς όσο και για τις οικογένειες και τους φροντιστές τους. Οι μισοί από τους καχεκτικούς ασθενείς έρχονται αντιμέτωποι με αυτές τις επιπτώσεις. Ασθενείς αναφέρουν ένα ευρύ φάσμα αρνητικών συναισθημάτων, όπως θλίψη, απογοήτευση, αμηχανία, σύγχυση, κούραση, ανησυχία, δυσαρέσκεια, άγχος, θυμό και φόβο. Ο επιπολασμός της κατάθλιψης σε ασθενείς με καρκίνο είναι υψηλότερος (10-30%) απ' ό,τι στο γενικό

πληθυσμό (5-10%). (21) Η κατάθλιψη στη συνέχεια οδηγεί σε κακή συμμόρφωση στη θεραπευτική αγωγή και μείωση της αποτελεσματικότητά της. (40) Οι ασθενείς αναφέρουν αλλαγές στην εμφάνισή τους π.χ. προεξέχοντα οστά, και απώλεια της σωματικής δύναμης που οδηγεί σε δυσκολίες στην κίνηση. Οι ψυχοκοινωνικές επιπτώσεις μπορεί να περιλαμβάνουν απώλεια της ανεξαρτησίας του ασθενούς, δημιουργία αισθημάτων αποτυχίας και αδυναμίας, αντιπαραθέσεις και συγκρούσεις με τα μέλη της οικογένειας πάνω σε θέματα διατροφής, κοινωνική απομόνωση και δυσάρεστες σκέψεις σχετικά με το θάνατο. (41)

2.2. Αξιολόγηση κατάστασης θρέψης

Η διατροφική κατάσταση και παρέμβαση είναι σημαντικές για την έκβαση σε ασθενείς που λαμβάνουν νεοπλασματική θεραπεία. Μέρος της διατροφικής παρέμβασης για την αντιμετώπιση της κακής κατάστασης θρέψης των ασθενών με νεοπλασματικά νοσήματα αποτελεί η κατάλληλη διαλογή και διατροφική αξιολόγησή τους. Θα πρέπει να διενεργείται άμεσα μετά τη διάγνωση της νόσου για τη μείωση ή καθυστέρηση των αρνητικών επιδράσεων της κακής κατάστασης θρέψης στη θεραπεία και στην ποιότητα ζωής, καθώς πολλοί ασθενείς αναφέρουν ακούσια απώλεια βάρους ακόμα και πριν την έναρξη της θεραπείας. Λόγω του υψηλού ιατρικού και οικονομικού αντίκτυπου της κακής κατάστασης θρέψης στον καρκίνο σε ορισμένες χώρες έχει θεσπιστεί υποχρεωτικός διατροφικός έλεγχος. Για να είναι αποτελεσματικός, θα πρέπει να είναι σύντομος, με χαμηλό κόστος και μεγάλη ευαισθησία στην αναγνώριση ασθενών σε διατροφικό κίνδυνο. (42)

2.2.1. Ανθρωπομετρικές μετρήσεις

Ο δείκτης μάζας σώματος ($\Delta\text{Μ}\Sigma$, $\Delta\text{Μ}\Sigma = \text{βάρους}/\text{ύψους}^2 \text{ kg/m}^2$) είναι μια αντικειμενική μέτρηση, η οποία χρησιμοποιείται πολύ συχνά στην κλινική πρακτική για την διατροφική αξιολόγηση ασθενών. Θεωρείται όμως ότι αποτελεί ένα πολύ επιφανειακό και μη-αντιπροσωπευτικό δείκτη διατροφικής κατάστασης σε νεοπλασματικούς ασθενείς καθώς δεν παρέχει πληροφορίες σχετικά με τη διατροφική πρόσληψη, τη σύσταση σώματος, τη λειτουργικότητα και τον υπερκαταβολισμό (43). βασικά σημεία αναφοράς της καρκινικής καχεξίας. (4) Επίσης, ασθενείς με αυξημένο $\Delta\text{Μ}\Sigma$ (υπέρβαροι ή παχύσαρκοι) μπορεί να μη λάβουν τη σωστή διατροφική φροντίδα και να μην αναγνωρισθούν ότι βρίσκονται σε διατροφικό κίνδυνο λόγω του υψηλού τους $\Delta\text{Μ}\Sigma$, ο οποίος οδηγεί στην λανθασμένη εντύπωση ότι οι ασθενείς βρίσκονται σε καλή διατροφική κατάσταση. (44)

Η ακούσια απώλεια βάρους αποτελεί προγνωστικό παράγοντα επιβίωσης και αυξημένη τοξικότητα στη θεραπεία σε πολλά είδη καρκίνου. (14) Σε κλινικό επίπεδο, η ανίχνευση κακής διατροφικής κατάστασης σε ασθενείς με νεοπλασματικά νοσήματα βασίζεται κυρίως στο ιστορικό ακούσιας απώλειας βάρους. Υπάρχουν όμως πολλές διακυμάνσεις ως προς το ποσοστό απώλειας βάρους που θεωρείται κλινικά σημαντικό (>5% έως >20%). (45)

Για την αξιολόγηση των αποθεμάτων μυϊκού ιστού, θεωρείται απαραίτητη η χρήση καθορισμένων τιμών αναφοράς (ανάλογα με το φύλο) και επικυρωμένων μεθόδων, ιδιαίτερα παρουσία κατακράτησης ή παχυσαρκίας. Αυτό μπορεί να πραγματοποιηθεί με διάφορες μεθόδους των οποίων η πολυπλοκότητα και αξιοπιστία μεταβάλλονται, όπως η ανθρωπομετρία (επιφάνεια μυός μέσου άνω βραχίονα), η βιοηλεκτρική εμπέδηση (BIA), η απορροφησιομετρία ακτινών X διπλής ενέργειας (dual-energy x-ray absorptiometry – DXA), η αξονική τομογραφία (computed tomography – CT) και η μαγνητική τομογραφία (magnetic resonance imaging – MRI).

Η ανάλυση BIA είναι μια μέθοδος ανάλυσης σύνθεσης σώματος που μετρά την αγωγιμότητα των ιστών σε ορισμένες συχνότητες ηλεκτρικού ρεύματος. Βασίζεται στη μεγαλύτερη αγωγιμότητα και περιεκτικότητα σε ηλεκτρολύτες της άλιπης μάζας σώματος σε σύγκριση με τον λιπώδη ιστό. Η μέτρηση έχει χαμηλό κόστος, είναι εύκολη στη χρήση και κατάλληλη τόσο για περιπατητικούς όσο και για κλινήρεις ασθενείς. Οι εξισώσεις πρόβλεψης έχουν επικυρωθεί για ενήλικες και τιμές αναφοράς έχουν οριστεί για ενήλικες Καυκάσιους άνδρες και γυναίκες, συμπεριλαμβανομένων των ηλικιωμένων ατόμων. (46)

Αν και η BIA είναι μία φθηνή και ασφαλής μέθοδος, η οποία δεν εκθέτει τον ασθενή σε ακτινοβολία, δεν διαθέτει την ακρίβεια των DXA, CT και MRI. Από τις απεικονιστικές μεθόδους, η αξονική και η μαγνητική τομογραφία παρέχουν τα πιο ακριβή στοιχεία για το διαχωρισμό του λίπους από άλλους μαλακούς ιστούς του σώματος και θεωρούνται τα χρυσά πρότυπα (gold standards) για την εκτίμηση της μυϊκής μάζας σε ερευνητικό επίπεδο μέσω ειδικού λογισμικού (sliceOmatic). Το υψηλό κόστος, η περιορισμένη πρόσβαση σε εξοπλισμό σε ορισμένες τοποθεσίες και οι ανησυχίες σχετικά με την έκθεση στην ακτινοβολία (αξονική τομογραφία) περιορίζουν τη χρήση αυτών των μεθόδων απεικόνισης ολόκληρου του σώματος στη συνήθη κλινική πρακτική. Η DXA είναι μια ελκυστική εναλλακτική μέθοδος τόσο για την έρευνα όσο και για την κλινική χρήση για τη διάκριση των διάφορων ιστών του σώματος. Αυτή η σάρωση ολόκληρου του σώματος εκθέτει τον ασθενή σε ελάχιστη ακτινοβολία. Το κύριο μειονέκτημα είναι ότι ο εξοπλισμός δεν είναι φορητός, πράγμα που λειτουργεί αποτρεπτικά ως προς

τη χρήση της σε μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες. (47) Στον Πίνακα 1 παρουσιάζονται συγκεντρωτικά τα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα της κάθε μεθόδου. (48)

ΜΕΘΟΔΟΣ	ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ	ΜΕΙΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ
BIA	Χαμηλό κόστος Φορητός εξοπλισμός Σύντομος χρόνος εξέτασης Μηδενική έκθεση σε ακτινοβολία Άμεσα αποτελέσματα	Χαμηλή ακρίβεια
DXA	Χαμηλό κόστος Χαμηλή έκθεση σε ακτινοβολία Μεγαλύτερη ευαισθησία από BIA	Χαμηλότερη ακρίβεια από CT και MRI Αδυναμία διαχωρισμού μεταξύ σπλαχνικού και υποδόριου λιπώδους ιστού
CT	Υψηλή ακρίβεια Διαχωρισμός άλιπης μάζας, σπλαχνικού και υποδόριου λιπώδους ιστού Συνήθως διαθέσιμη σε ασθενείς με νεοπλασματικά νοσήματα	Έκθεση σε ακτινοβολία Υψηλότερο κόστος από BIA και DXA
MRI	Καλύτερη χωρική ανάλυση και διαφοροποίηση της σύστασης σώματος Μηδενική έκθεση σε ακτινοβολία	Υψηλότερο κόστος από BIA και DXA Μεγαλύτερος χρόνος εξέτασης Αντενδείξεις για ορισμένους πληθυσμούς

Πίνακας 1. Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα μεθόδων αξιολόγησης σύστασης σώματος. (48)

2.2.2. Βιοχημικοί δείκτες

Η ανίχνευση νεοπλασματικών ασθενών σε διατροφικό κίνδυνο θα πρέπει επίσης να περιλαμβάνει εξετάσεις αίματος για την ανίχνευση χαμηλών επιπέδων αλβουμίνης ορού, χαμηλού αιματοκρίτη και ινωδογόνου. Αυτές οι παράμετροι δεν είναι συγκεκριμένες για το σύνδρομο της καρκινικής καχεξίας αλλά παρέχουν πρόσθετες πληροφορίες για μια πλήρη αξιολόγηση της θρεπτικής κατάστασης. Αντιστρόφως, μετρήσεις πρωτεϊνών με μικρό χρόνο ημιζωής, όπως η τρανσφερρίνη και η προ-λευκωματίνη, και των αζωτούχων προϊόντων του μεταβολισμού (π.χ. κρεατινίνη) έχουν περιορισμένη αξία, καθώς έχει δειχθεί ότι μπορεί να παραμένουν σε φυσιολογικά επίπεδα σε ασθενείς με χρόνια υποσιτισμό. (12)

Τα επίπεδα των πρωτεϊνών οξείας φάσης είναι ένας χρήσιμος βιοχημικός δείκτης. Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) είναι η πιο συνηθισμένη μέθοδος που χρησιμοποιείται για την εκτίμηση του μεγέθους της συστηματικής φλεγμονώδους απόκρισης (49) καθώς και τη διάγνωση της καρκινικής καχεξίας. Αυξημένα επίπεδα CRP έχουν συσχετιστεί θετικά με την απώλεια βάρους, την καρκινική καχεξία και την επιβίωση σε μεταστατικούς νεοπλασματικούς ασθενείς. (50) Το Glasgow Prognostic Score (GPS) και το τροποποιημένο GPS (modified GPS – mGPS) συνδυάζει τις συγκεντρώσεις CRP και της αλβουμίνης πλάσματος για τη δημιουργία ενός απλού συστήματος βαθμολόγησης που χρησιμεύει ως προγνωστικός παράγοντας (Πίνακας 3). (51) Αυξημένο GPS έχει συσχετιστεί θετικά με αυξημένη απώλεια βάρους και μυϊκής μάζας, χαμηλή λειτουργικότητα, αυξημένη συννοσηρότητα, αυξημένες συγκεντρώσεις προφλεγμονωδών κυτοκινών και επιπλοκές στη θεραπεία. Αποτελεί το πιο ευρέως επικαιροποιημένο σύστημα βαθμολόγησης της συστηματικής φλεγμονής και συνεπώς η χρήση του προτείνεται στην κλινική αξιολόγηση ρουτίνας των ασθενών με καρκίνο. (52)

GLASCOW PROGNOSTIC SCORE (GPS)	ΣΚΟΡ
CRP ≤10 mg/l και αλβουμίνη ≥35 g/l	0
CRP >10 mg/l	1
Αλβουμίνη <35 g/l	1
CRP >10 mg/l και αλβουμίνη <35 g/l	2
MODIFIED GLASCOW PROGNOSTIC SCORE (mGPS)	ΣΚΟΡ
CRP ≤10 mg/l και αλβουμίνη ≥35 g/l	0
CRP >10 mg/l	1
CRP >10 mg/l και αλβουμίνη <35 g/l	2

Πίνακας 2. Βαθμολόγηση του συστήματος Glasgow Prognostic Score (GPS). (52)

2.2.3. Ερωτηματολόγια αξιολόγησης θρέψης (screening tools)

Η ανίχνευση της καρκινικής καχεξίας βασίζεται σε τέσσερις τομείς: τη διατροφική πρόσληψη, τη σύσταση σώματος, τη φυσική δραστηριότητα, καθώς και την παρουσία και έκταση της φλεγμονώδους απάντησης. (4) Αυτοί οι τομείς θεωρούνται οι βασικές μεταβλητές που επηρεάζουν τη διατροφική κατάσταση των νεοπλασματικών ασθενών. Σε ασθενείς που βρίσκονται σε κίνδυνο υποθρεψίας, θα πρέπει να πραγματοποιείται αξιολόγηση αυτών των τομέων με απώτερο σκοπό την ορθή καθοδήγηση της διατροφικής παρέμβασης. Παρ' όλα αυτά, δεν υπάρχει κοινά αποδεκτή μέθοδος αξιολόγησης του καθενός από τους παραπάνω τομείς ξεχωριστά. Αντίθετα, συμπεράσματα για την συνολική κατάσταση και τον

κίνδυνο υποθρεψίας κάθε ασθενούς εξάγονται μέσω ερωτηματολογίων διαλογής και αξιολόγησης θρέψης, όπως το Subjective Global Assessment (SGA) (53), το Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) (54) και το Mini Nutritional Assessment (MNA) (55) μεταξύ άλλων, τα οποία συνδυάζουν ποιοτικά και ημι-ποσοτικά δεδομένα για την εξαγωγή ενός αξιόπιστου (43) και μετρήσιμου «σκορ υποθρεψίας».

2.2.3.1. Subjective Global Assessment (SGA)

Το πρωτόκολλο SGA αποτελεί μια επικυρωμένη μέθοδο διατροφικής αξιολόγησης, η οποία βασίζεται σε δεδομένα που λαμβάνονται μέσω του ιατρικού ιστορικού αλλά και της φυσικής εξέτασης. (53) Με βάση το βάρος, τη διατροφική πρόσληψη, τα γαστρεντερικά συμπτώματα που την επηρεάζουν, τη λειτουργική ικανότητα, τις ενεργειακές απαιτήσεις αλλά και εξέταση των ιστών του σώματος (απώλεια λιπώδους και μυϊκού ιστού, παρουσία οιδήματος/ασκίτη), οι ασθενείς κατανέμονται σε μια διαβαθμισμένη κλίμακα. Χρησιμοποιούνται οι βαθμολογίες A, B και C οι οποίες υποδεικνύουν καλή (A), μέτρια διατροφική κατάσταση ή κίνδυνο υποσιτισμού (B) και σοβαρό υποσιτισμό (C), αντίστοιχα. Έχει εφαρμοστεί με επιτυχία ως μέθοδος αξιολόγησης της διατροφικής κατάστασης και πρόβλεψης επιπλοκών σε διάφορες ομάδες ασθενών, συμπεριλαμβανομένων ασθενών με καρκίνο (56) (57) και γηριατρικών ασθενών. (2) Έχει συσχετιστεί με διάφορες αντικειμενικές παραμέτρους (ανθρωπομετρικές, βιοχημικές και ανοσολογικές), με προβλεπτικούς παράγοντες νοσηρότητας (συχνότητα λοιμώξεων, χρήση αντιβιοτικών, διάρκεια νοσηλείας) και με την ποιότητα ζωής. Ωστόσο, το SGA στερείται ευαισθησίας για την ανίχνευση βελτιώσεων στη διατροφική κατάσταση όταν αυτή επέρχεται σε σύντομο χρονικό διάστημα μετά την εισαγωγή στο νοσοκομείο.

Μέσω τροποποίησης του SGA αναπτύχθηκε ειδικά για νεοπλασματικούς ασθενείς το Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA), το οποίο περιλαμβάνει επιπλέον ερωτήσεις σχετικά με συμπτώματα που δυσχεραίνουν τη διατροφική πρόσληψη και αξιολογούν τη βραχυπρόθεσμη απώλεια βάρους (Παράρτημα Α). Σχεδιάστηκε έτσι ώστε τα δεδομένα του ιατρικού ιστορικού να συμπληρώνονται από τον ίδιο τον ασθενή ενώ η φυσική εξέταση πραγματοποιείται από επαγγελματία υγείας, π.χ. γιατρό, νοσοκόμα ή διαιτολόγο-διατροφολόγο. Το τελικό συνολικό σκορ παρέχει μια κατευθυντήρια γραμμή ως προς το επίπεδο της απαιτούμενης διατροφικής παρέμβασης και μια εικόνα της διατροφικής κατάστασης του ασθενούς. Όσο υψηλότερη είναι η βαθμολογία τόσο μεγαλύτερος είναι ο κίνδυνος υποσιτισμού. Σκορ >9 μεταφράζεται ως σοβαρός υποσιτισμός που χρήζει άμεσης διατροφικής παρέμβασης. Τέλος, παρατίθενται γενικές συστάσεις που περιλαμβάνουν την εκπαίδευση των ασθενών και της οικογένειας, τη

διαχείριση των συμπτωμάτων και τη διατροφική παρέμβαση, όπως εμπλουτισμένα τρόφιμα, σκευάσματα ειδικής διατροφής για λήψη από το στόμα, εντερική ή παρεντερική σίτιση. (56)

Το πρωτόκολλο PG-SGA (συμπεριλαμβανομένης της σύντομης μορφής, PG-SGA SF) χρησιμοποιείται διεθνώς ως μέθοδος αναφοράς για την προληπτική ανίχνευση (screening), αξιολόγηση, παρακολούθηση και ταξινόμηση για διατροφικές παρεμβάσεις σε ασθενείς με καρκίνο. Μελέτες έχουν επιβεβαιώσει σταθερά υψηλή ευαισθησία και την ικανότητα πρόβλεψης τόσο των ανεπιθύμητων όσο και των βελτιωμένων κλινικών αποτελεσμάτων. (58) Το PG-SGA θεωρείται το πρότυπο εργαλείο για τη διατροφική αξιολόγηση ογκολογικών ασθενών και αποτελεί έγκυρη μέθοδο ανίχνευσης διατροφικού κινδύνου και αξιολόγησης της ποιότητας ζωής τόσο σε νοσηλευόμενους (59) (60) όσο και σε εξω-νοσοκομειακούς ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπεία. (61) Έχει συσχετισθεί με προγνωστικούς παράγοντες νοσηρότητας και παρατεταμένης νοσηλείας σε γυναίκες ασθενείς (62), με τη συνολική θνητότητα και αυξημένο κόστος νοσηλείας σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του στομάχου (63), καθώς και με την επιβίωση σε ασθενείς που λαμβάνουν παρηγορητική θεραπεία. (64) Σε μελέτη των Barata και συν. η διατροφική κατάσταση όπως αυτή εκτιμήθηκε μέσω του PG-SGA συσχετίστηκε με τη δύναμη χειρολαβής σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα. (65)

2.2.3.2. Mini Nutritional Assessment (MNA)

Το Mini Nutritional Assessment (MNA) είναι ένα απλό, μη επεμβατικό, αξιόπιστο εργαλείο διαλογής και έγκαιρης ανίχνευσης κινδύνου υποθρεψίας σε γηριατρικό πληθυσμό είτε οι ασθενείς λαμβάνουν φροντίδα κατ' οίκον είτε σε κάποιο ίδρυμα (γηριατρικό, νοσηλευτικό κλπ.). (55) Έχει μεταφραστεί σε περισσότερες από 15 γλώσσες, συμπεριλαμβανομένου και της ελληνικής (Παράρτημα Β) και η ολοκλήρωσή του απαιτεί περίπου 10 λεπτά ενώ οδηγίες για τη συμπλήρωση του υπάρχουν διαθέσιμες στην ηλεκτρονική ιστοσελίδα του MNA. (66)

Αποτελείται από 18 ερωτήσεις, 6 ως μέρος της διαλογής (screening) και 13 για την αξιολόγηση (assessment) της διατροφικής κατάστασης. Από το πρώτο μέρος του ερωτηματολογίου, το μέγιστο σκορ που μπορεί να συγκεντρωθεί είναι 14 και περιλαμβάνει ερωτήσεις που αναφέρονται σε μεταβολές στην διατροφική πρόσληψη, στην απώλεια βάρους, την κινητικότητα, την παρουσία έντονου stress/άγχους, χρόνιων νευρολογικών και ψυχιατρικών νοσημάτων όπως άνοια και κατάθλιψη και τέλος στον ΔΜΣ. Σκορ ≥ 12 υποδηλώνει καλή κατάσταση θρέψης ενώ σκορ χαμηλότερο του 11 μεταφράζεται ως κίνδυνος υποθρεψίας και ανάγκη για περαιτέρω αξιολόγηση μέσω του δεύτερου μέρους του ερωτηματολογίου. Αυτό περιλαμβάνει ερωτήσεις σχετικά με τη λήψη τροφής (αριθμός γευμάτων και το είδος της τροφής

που καταναλώνονται, πρόσληψη υγρών, αυτονομία σίτισης), την ποιότητα ζωής, τη θεραπευτική αγωγή, την παρουσία ελκών λόγω κατάκλισης, ανθρωπομετρικές μετρήσεις (περιφέρεια μέσου βραχίονα και κνήμης) και ερωτήσεις αυτό-αξιολόγησης (αυτο-αντίληψη της διατροφικής και της κατάστασης υγείας). Το μέγιστο συνολικό σκορ που μπορεί να καταγραφεί συνδυάζοντας και τα δυο μέρη είναι 30. Με βάση το τελικό σκορ τους, οι ασθενείς κατανέμονται σε 3 κατηγορίες Α, Β και Γ, οι οποίες αντιστοιχούν σε φυσιολογική θρέψη (Α: >24), κίνδυνο (Β: 17-23,5) και παρουσία υποσιτισμού (Γ: <17).

Το MNA έχει συνδεθεί με την κλινική αξιολόγηση και αντικειμενικούς δείκτες διατροφικής κατάστασης (επίπεδα λευκωματίνης, ΔΜΣ, ενεργειακή πρόσληψη και κατάσταση βιταμινών). Ένα χαμηλό σκορ MNA μπορεί να προβλέψει την έκβαση σε νοσηλευόμενους ηλικιωμένους ασθενείς και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την παρακολούθηση των αλλαγών στη διατροφική κατάσταση κατά τη νοσηλεία. (67) Αν και το συγκεκριμένο εργαλείο έχει σχεδιαστεί για αξιολόγηση θρέψης γηριατρικού πληθυσμού, η χρήση του προτείνεται και έχει επεκταθεί και σε νεοπλασματικούς ασθενείς. (68) (69) Αποτελεί ένα αποτελεσματικό εργαλείο για την ανίχνευση υποθρεψίας σε ασθενείς με νεοπλάσματα ήπατος (70) και πνεύμονα (71) ενώ έχει χρησιμοποιηθεί και σε αντίστοιχο ελληνικό πληθυσμό. (72) Σε δημοσίευση των Soubeyran και συν. χαμηλό σκορ στο πρωτόκολλο MNA συσχετίστηκε θετικά με πρόωμη θνητότητα σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία πρώτης γραμμής. (73) Έχει, επίσης, συμπεριληφθεί ως επιμέρους στοιχείο για τη διατροφική αξιολόγηση και στο Comprehensive Geriatric Assessment (CGA) καθώς και στο G8 screening tool που στοχεύει στη διαλογή ασθενών, οι οποίοι θα επωφελούνταν από περαιτέρω αξιολόγηση με το CGA, και το οποίο έχει χρησιμοποιηθεί και σε γηριατρικό ογκολογικό πληθυσμό. (74)

Όσον αφορά τη σύγκριση του MNA με άλλα εργαλεία, οι Sealy και συν. συνέκριναν 37 διαφορετικές μεθόδους διαλογής και αξιολόγησης διατροφικής κατάστασης με βάση το περιεχόμενό τους. Συμπέραναν ότι οι τομείς που διερευνά το MNA μέσω των ερωτήσεων που το απαρτίζουν, το καθιστούν το πιο έγκυρο για την ανίχνευση της καρκινικής καχεξίας όπως αυτή ορίζεται από το European (ESPEN) και American Society of Enteral and Parenteral Nutrition (ASPEN), με το PG-SGA και το SGA να ακολουθούν. (43) Οι Read και συν. εφάρμοσαν τα πρωτόκολλα MNA και SGA σε 157 νεοπλασματικούς ασθενείς και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι και τα δυο εργαλεία έχουν υψηλή ευαισθησία αν και το MNA παρατηρήθηκε ότι έχει χαμηλότερη ειδικότητα από το SGA. (75) Σε μελέτη τους, οι Wang και συν. είχαν ως σκοπό τη διερεύνηση της καλύτερης μεθόδου διατροφικής αξιολόγησης για ασθενείς με λευχαιμία. Χρησιμοποίησαν πλήθος πρωτοκόλλων (MNA, NRS-2002, SGA, MUST) και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το MNA είναι ένα καλό εργαλείο διαλογής, αλλά μη επαρκές για διατροφική

αξιολόγηση. Προτείνουν τη συνδυαστική χρήση όλων αυτών των εργαλείων και κλινικών εργαστηριακών δεικτών για τη βελτίωση της ακρίβειας των αποτελεσμάτων. (76) Συγκρινόμενο με το πιο διαδομένο εργαλείο ανίχνευσης υποθρεψίας, το MNA υπερίσχυε του ιστορικού ακούσιας απώλειας βάρους και συσχετίστηκε με τη λειτουργική κατάσταση όσο και με μεγαλύτερο αριθμό βιοχημικών δεικτών σε μεταστατικούς νεοπλασματικούς ασθενείς. (77)

2.2.3.3. Nutrition Risk Screening 2002 (NRS-2002)

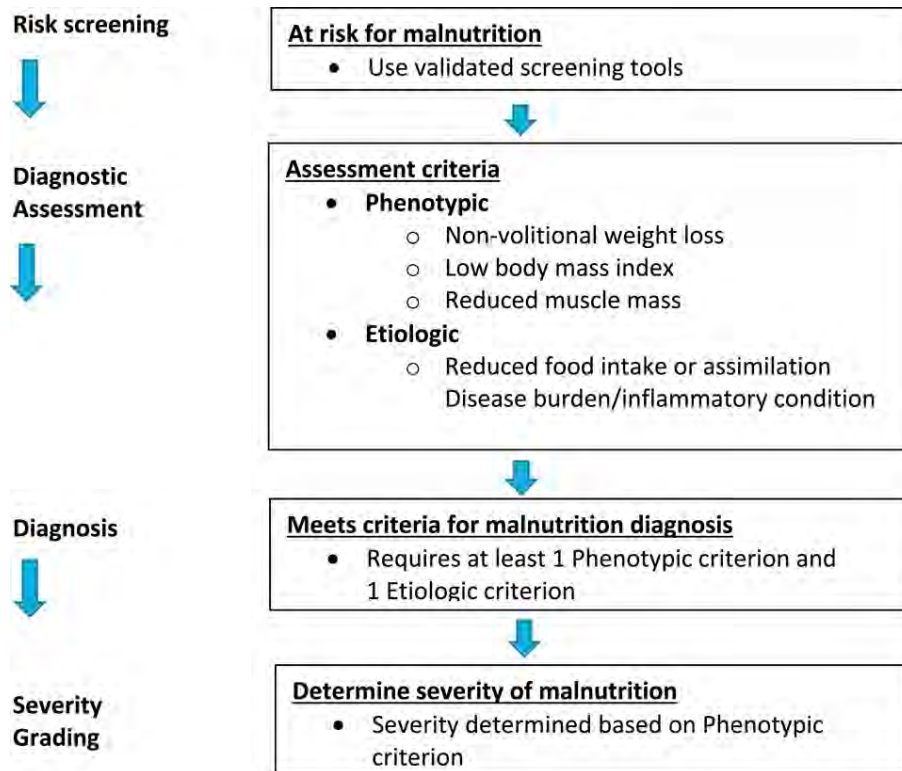
Σκοπός του πρωτοκόλλου NRS-2002 (Παράρτημα Γ) είναι η ανίχνευση ασθενών με υποσιτισμό ή σε κίνδυνο ανάπτυξης αυτού σε νοσοκομειακό περιβάλλον. Το τελικό σκορ των ασθενών εξάγεται από την αξιολόγηση της κατάστασης θρέψης (σκορ από 0 έως 3) και τη σοβαρότητα της νόσου (σκορ από 0 έως 3). Η θρεπτική κατάσταση εκτιμάται με βάση δείκτες (ΔΜΣ, ποσοστό πρόσφατης απώλειας βάρους και μεταβολή διατροφικής πρόσληψης) που χρησιμοποιούνται σε μεγάλο βαθμό για την αξιολόγηση της κατάστασης θρέψης ασθενών σε νοσοκομειακό περιβάλλον, και η σοβαρότητα της νόσου λειτουργεί ως δείκτης της αύξησης των ενεργειακών απαιτήσεων λόγω υπερκαταβολισμού. Η συνολική βαθμολογία κυμαίνεται από 0 έως 6. Ενώ μετέπειτα γίνεται μία τελική διόρθωση ανάλογα με την ηλικία του ασθενούς (+1, αν ≥ 70 ετών). Ασθενείς με συνολική βαθμολογία ≥ 3 θεωρείται ότι βρίσκονται σε κίνδυνο υποσιτισμού και προτείνεται η έναρξη διατροφικής υποστήριξης. (78)

Το πρωτόκολλο NRS-2002 έχει δημιουργηθεί με σκοπό να απευθύνεται σε ένα μεγάλο φάσμα ασθενών που χρήζουν νοσηλείας αλλά έχει χρησιμοποιηθεί και για την ανίχνευση υποθρεψίας σε ογκολογικούς ασθενείς. Το NRS-2002, το SGA και άλλες ανθρωπομετρικές μετρήσεις χρησιμοποιήθηκαν για την διαλογή ασθενών με καρκίνο του στομάχου προ- και μετεγχειρητικά. Τα 2 ερωτηματολόγια και οι ανθρωπομετρικές μετρήσεις συσχετίστηκαν θετικά με την ύπαρξη υποθρεψίας κατά την προ-εγχειρητική περίοδο. (79) Σε άλλη μελέτη, το σκορ του NRS-2002 συσχετίστηκε με την παρουσία μετεγχειρητικών επιπλοκών και παρατεταμένης νοσηλείας. (80) Οι Orell και συν. συμπέραναν ότι το NRS-2002 αποτελεί ένα έγκυρο εργαλείο για την ανίχνευση υποθρεψίας σε ασθενείς με καρκίνο κεφαλής-λαιμού (81) αλλά σε άλλες μελέτες φάνηκε πως το PG-SGA υπερέχει του NRS-2002 και θεωρήθηκε καταλληλότερο. (82)

2.2.4. Κριτήρια ανίχνευσης δυσθρεψίας GLIM

Η ύπαρξη μεγάλου πλήθους διαγνωστικών εργαλείων για την ανίχνευση της υποθρεψίας οδήγησε ερευνητές του κλάδου να συστήσουν το Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM) (83), του οποίου στόχος είναι η υιοθέτηση κοινός και παγκοσμίως αποδεκτών κριτηρίων για την ανίχνευση

δυσθρεψίας σε ενήλικες ασθενείς σε κλινικό περιβάλλον. Η προσέγγιση, η οποία κρίθηκε κατάλληλη και επιλέχθηκε, αποτελείται από δύο στάδια. Αρχικά, προτείνεται η ανίχνευση των ασθενών που βρίσκονται σε «κίνδυνο εμφάνισης δυσθρεψίας» με τη χρήση οποιουδήποτε επικυρωμένου εργαλείου ελέγχου διατροφικής κατάστασης και, σε δεύτερο στάδιο, αξιολόγηση για τη διάγνωση της υποθρεψίας και τον καθορισμό της σοβαρότητάς της. Η διάγνωση επιβεβαιώνεται μέσω φαινοτυπικών και αιτιολογικών κριτηρίων (Εικόνα 4).



Εικόνα 4. Αλγόριθμος ανίχνευσης, διάγνωσης και ταξινόμησης δυσθρεψίας κατά GLIM. (83)

Πρόκειται για τρία φαινοτυπικά κριτήρια (μη εκούσια απώλεια βάρους, χαμηλό δείκτη μάζας σώματος, μειωμένη μυϊκή μάζα) και δύο αιτιολογικά κριτήρια (μειωμένη διατροφική πρόσληψη ή δυσαπορρόφηση, παρουσία φλεγμονής). Απαραίτητη συνθήκη για τη διάγνωση υποθρεψίας αποτελεί η ύπαρξη ενός τουλάχιστον φαινοτυπικού και ενός αιτιολογικού κριτηρίου. (Πίνακας 4) Η σοβαρότητα της δυσθρεψίας προκύπτει από τις μετρήσεις των φαινοτυπικών κριτηρίων αλλά προτείνεται η συμπερίληψη των αιτιολογικών παραγόντων για την καθοδήγηση της διατροφικής παρέμβασης και υποστήριξης. Τα κριτήρια GLIM δημοσιεύτηκαν μόλις στις αρχές του 2019, γεγονός που εξηγεί γιατί δεν έχουν ακόμη χρησιμοποιηθεί σε ερευνητικές μελέτες και δεν υπάρχουν διαθέσιμα αποτελέσματα για τη χρήση τους σε κλινικό πληθυσμό, ειδικά νεοπλασματικούς ασθενείς.

Phenotypic Criteria

Weight loss (%)	Low BMI (kg/m ²)	Reduced muscle mass
>5% within past 6 months, or >10% beyond 6 months	<20 if <70 years, or <22 if >70 years	Reduced by validated body composition measuring techniques

Etiologic Criteria

Reduced food intake or assimilation	Inflammation
≤50% of energy requirements >1 week, or any reduction >2 weeks, or any chronic gastro-intestinal condition that adversely impacts food assimilation or absorption	Acute disease/injury or chronic disease-related inflammation

Πίνακας 3. Φαινοτυπικά και αιτιολογικά κριτήρια για τη διάγνωση της υποθρεψίας.

3. Λειτουργική κατάσταση

Η λειτουργικότητα (performance status - PS) αποτελεί μέτρο εκτίμησης της γενικότερης υγείας των νεοπλασματικών ασθενών. Οι βασικότεροι παράγοντες που λαμβάνονται υπόψη για την αξιολόγησή της είναι η βάδιση, το αίσθημα της κόπωσης, η ικανότητα αυτό-εξυπηρέτησης και εκτέλεσης βασικών λειτουργιών και δεξιοτήτων στην καθημερινή ζωή, ενώ χρησιμοποιείται και στην αξιολόγηση της ποιότητας ζωής των ασθενών. (84) Οι επαγγελματίες υγείας λαμβάνουν υπόψη την λειτουργικότητα των ασθενών προκειμένου να εκτιμήσουν την εξέλιξη της νόσου, την κατάλληλη θεραπεία καθώς και τον τρόπο με τον οποίο η νόσος επηρεάζει τις ικανότητες/δεξιότητες του ασθενούς στην καθημερινή του ζωή. Αποτελεί προγνωστικό παράγοντα επιβίωσης και εμφάνισης παρενεργειών λόγω της θεραπείας. (85)

Οι νεοπλασματικοί ασθενείς βρίσκονται σε μεγάλο κίνδυνο επιδείνωσης της λειτουργικής τους κατάστασης λόγω της εξέλιξης της νόσου αλλά και λόγω των συσσωρευμένων παρενεργειών της θεραπευτικής αγωγής που ακολουθούν. Έχει διαπιστωθεί ότι ο επιπολασμός της «κακής λειτουργικής κατάστασης» είναι ιδιαίτερα αυξημένος σε ασθενείς με καρκίνο. Σε μελέτη των Lilenbaum και συν., οι 2 στους 5 ασθενείς με καρκίνο (39%) αξιολόγησαν την λειτουργικότητά τους ως χαμηλή. Ο κίνδυνος ήταν μεγαλύτερος σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο, ιδιαίτερα σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του πνεύμονα. Οι μισοί ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα (49%), ανεξαρτήτως σταδίου, αξιολόγησαν την λειτουργικότητά τους ως χαμηλή, ενώ το 34% των ασθενών έλαβε την ίδια αξιολόγηση από τους επαγγελματίες υγείας. (86) Σε αντίστοιχα συμπεράσματα, κατέληξαν οι Buccheri και συν. (87) και οι Radzikowska και συν. με 50% και 42% των ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα να έχουν χαμηλό σκορ λειτουργικότητας. (88)

3.1. Μέθοδοι αξιολόγησης λειτουργικότητας

Στις πιο πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες του ESPEN για τους νεοπλασματικούς ασθενείς προτείνεται η αξιολόγηση της λειτουργικής κατάστασης με τη χρήση της κλίμακας του Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG score) ή μέσω της κλίμακας Karnofsky. Παράλληλα, προτείνεται η χρήση άλλων εργαλείων για την αντικειμενική αξιολόγησή της (π.χ. δοκιμασίες βάδισης) ή μυϊκής λειτουργίας (π.χ. δύναμη χειρολαβής) (42) ενώ έχει προταθεί και η χρήση ηλεκτρονικών συσκευών παρακολούθησης και καταγραφής σωματικής δραστηριότητας ως αντικειμενική μέθοδος αξιολόγησης. (89)

3.1.1. Karnofsky Performance Status (KPS)

Η κλίμακα Karnofsky είναι το πρώτο εργαλείο αξιολόγησης της λειτουργικής ικανότητας, το οποίο περιγράφηκε το 1949. (90) Λόγω της ευρείας χρήσης της, η κλίμακα θεωρείται ότι αποτελεί την «πρότυπη» μέθοδο για τη μέτρηση της λειτουργικότητας στην κλινική ογκολογία. Περιγράφει τη λειτουργική κατάσταση του ασθενούς ως μια ολοκληρωμένη κλίμακα 11 σημείων, τα οποία μεταφράζονται σε ποσοστιαίες τιμές με εύρος από 100% (καμία ένδειξη ασθένειας, χωρίς συμπτώματα) έως 0% (θάνατος) και τα οποία συνοψίζουν την ικανότητα του ασθενούς να εκτελεί καθημερινές δραστηριότητες ή/και το επίπεδο βοήθειας που χρειάζεται για να τις πραγματοποιήσει (Πίνακας 5). «Καλή» λειτουργική κατάσταση κρίνεται ότι έχουν οι ασθενείς με σκορ KPS $\geq 80\%$.

Definition	Index	Criteria
A: Able to carry on normal activity and to work. No special care is needed.	100%	Normal, no complaints, no evidence of disease
	90%	Able to carry on normal activity, minor signs or symptoms of disease
	80%	Normal activity with effort, some signs or symptoms of disease.
B: Unable to work. Able to live at home, care for most personal needs. A varying degree of assistance is needed.	70%	Cares for self, unable to carry on normal activity or to do active work.
	60%	Requires occasional assistance, but is able to care for most of his needs.
	50%	Requires considerable assistance and frequent medical care.
C: Unable to care for self. Requires equivalent of institutional or hospital care. Disease may be progressing rapidly.	40%	Disabled, requires special care and assistance.
	30%	Severely disabled, hospitalization is indicated although death not imminent.
	20%	Hospitalization necessary, very sick, active supportive treatment necessary.
	10%	Moribund, fatal processes progressing rapidly.
	0%	Dead.

Πίνακας 4. Κλίμακα λειτουργικής κατάστασης κατά Karnofsky. (90)

Το KPS αποτελεί υποκειμενική μέτρηση της λειτουργικότητας καθώς η αξιολόγηση πραγματοποιείται από επαγγελματίες υγείας, συνήθως ογκολόγους, και βασίζεται στην κλινική τους εκτίμηση. Η απουσία

ξεκάθαρων οδηγιών και κριτηρίων θεωρήθηκε πως ήταν η αιτία για την σημαντική μεταβλητότητα των αποτελεσμάτων που παρατηρήθηκε μεταξύ ανεξάρτητων παρατηρητών. Για το λόγο αυτό οι Schag και συν. (91) πρότειναν τη υιοθέτηση μίας κοινής πρακτικής σε μορφή συνέντευξης για την συμπλήρωση του KPS με σκοπό να επιτευχθεί η μέγιστη δυνατή ακρίβεια και εγκυρότητα των αποτελεσμάτων. Πιο πρόσφατα, προτάθηκε η χρήση ενός αλγορίθμου 2-3 ερωτήσεων για τη διευκόλυνση και μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα της αξιολόγησης. (92)

3.1.2. Eastern Cooperation Oncology Group Performance Status (ECOG-PS)

Η κλίμακα ECOG PS – αλλιώς γνωστή και ως κλίμακα του Zubrod ή κλίμακα του WHO – αναπτύχθηκε το 1982 από τους Oken και συν. ως μέρος των κριτηρίων που πρότεινε το Eastern Cooperation Oncology Group για την τοξικότητα και την αποτελεσματικότητα της νεοπλασματικής θεραπείας για χρήση σε κλινικές μελέτες νέων φαρμάκων. (93) Αποτελεί μία απλοποιημένη μορφή της κλίμακας KPS και χρησιμοποιείται εκτενώς για τη λήψη αποφάσεων σε ογκολογικό περιβάλλον. Περιλαμβάνει στοιχεία όπως την ικανότητα βάδισης και την ανάγκη για φροντίδα από εξωτερικούς παράγοντες. Πρόκειται για μια κλίμακα πέντε επιπέδων (Πίνακας 6) με διαβάθμιση από το 0 (φυσιολογική λειτουργική κατάσταση) έως το 5 (θάνατος). Ασθενείς με ECOG-PS 0 και 1 επισημαίνονται ως έχοντες «καλή» λειτουργικότητα ενώ σκορ από 2 έως 4 υποδηλώνει «κακή» (poor) λειτουργική κατάσταση.

Κλίμακα ECOG Performance Status

0	Ενεργός, ικανός να ασκεί χωρίς περιορισμούς όλες τις προ-νόσου δεξιότητες/δραστηριότητες.
1	Περιορισμένη σωματική δραστηριότητα. Ικανότητα βάδισης και εκτέλεσης ελαφριών εργασιών καθιστικού χαρακτήρα (π.χ. εργασίες γραφείου).
2	Ικανότητα βάδισης και αυτοεξυπηρέτησης αλλά ανικανότητα πραγματοποίησης οποιαδήποτε εργασίας.
3	Μειωμένη ικανότητα αυτοεξυπηρέτησης. Κλινήρης ή καθηλωμένος >50% της ημέρας.
4	Κλινήρης ή καθηλωμένος. Αδυναμία αυτοεξυπηρέτησης.
5	Θάνατος.

Πίνακας 5. Κλίμακα λειτουργικής κατάστασης ECOG-PS. (93)

Πραγματοποιώντας σύγκριση με την κλίμακα KPS, οι Buccheri και συν. συμπεράναν ότι σκορ 80-100% στην κλίμακα KPS αντιστοιχεί με ECOG-PS σκορ 0-1, σκορ 60-70% στην κλίμακα KPS αντιστοιχεί με ECOG-PS σκορ 2, σκορ 10-50% στην κλίμακα KPS αντιστοιχεί με ECOG-PS σκορ 3-4 και σκορ 0% στην κλίμακα KPS ισοδυναμεί με ECOG-PS σκορ 5. (87) Σε πιο πρόσφατη μελέτη, προτάθηκε διαφορετική αντιστοίχιση και μετατροπή των σκορ της μίας κλίμακας στην άλλη με το επίπεδο συμφωνίας να φτάνει το 75%. (Πίνακας 7) (94)

ECOG Performance Status	Karnofsky Performance Status
0	100%
1	90%
	80%
2	70%
	60%
3	50%
	40%
4	30%
	20%
	10%
5	0%

Πίνακας 6. Σύγκριση των σκορ λειτουργικότητας ECOG-PS και KPS. (94)

Η υπάρχουσα βιβλιογραφία έχει δείξει ότι το ECOG-PS έχει συσχετισθεί με την ανταπόκριση στη θεραπεία, την ποιότητα ζωής, την τοξικότητα και την επιβίωση (87) (95) ενώ έχει συσχετισθεί και με το προσδόκιμο ζωής σε ασθενείς τελικού σταδίου και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον καθορισμό της παρηγορητικής θεραπείας και φροντίδας. (96) Αν και αρχικά αναπτύχθηκε για την αξιολόγηση νεοπλασματικών ασθενών, λόγω της απλότητάς του ως εργαλείο, το ECOG-PS έχει χρησιμοποιηθεί και σε ασθενείς με άλλες νόσους. (97) (98)

3.1.3. Short Physical Performance Battery (SPPB)

Το Short Physical Performance Battery (SPPB) έχει σχεδιαστεί για τη μέτρηση της λειτουργικής κατάστασης και της φυσικής απόδοσης. Περιεγράφηκε για πρώτη φορά το 1994 από τους Guralnik και συν. (99) Χρησιμοποιήθηκε κατά κύριο λόγο για την αξιολόγηση ηλικιωμένων ασθενών τόσο σε ενδο-

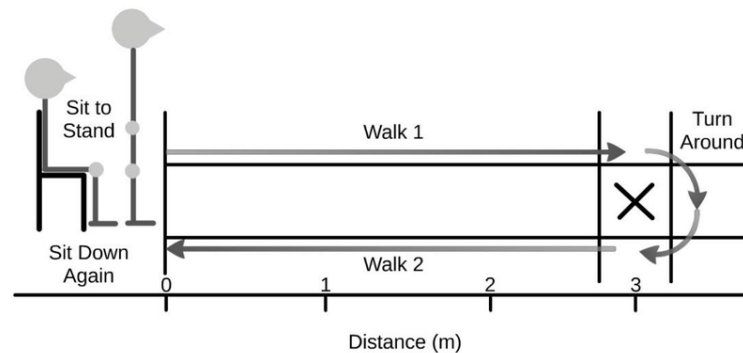
νοσοκομειακό όσο και σε εξω-νοσοκομειακό περιβάλλον. Πρόκειται για ένα σύνθετο μέτρο που υπολογίζεται από τρεις συνιστώσες: την ικανότητα ισορροπίας του ασθενούς μέχρι και 10 δευτερόλεπτα με τα πέλματα των ποδιών τοποθετημένα σε τρεις διαφορετικές στάσεις, τον χρόνο βάρδισης για απόσταση 3 ή 4 μέτρων και το χρόνο έγερσης από καθιστή θέση πέντε φορές. Για τη δοκιμασία ισορροπίας, δίνεται βαθμολογία ανάλογα με την ικανότητα διατήρησης καθεμίας από τις τρεις στάσεις. Για τις άλλες δύο δοκιμασίες, οι βαθμολογίες δίδονται, αρχικά, με την ολοκλήρωσή τους και, κατά δεύτερον, με βάση τον χρόνο που απαιτείται για να ολοκληρωθούν. Κάθε δοκιμασία λαμβάνει μέγιστη βαθμολογία 4, με το σύνολο να προκύπτει από το άθροισμα των 3 επιμέρους σκορ, εύρους από 0 έως 12. Υψηλή βαθμολογία υποδηλώνει υψηλή λειτουργική ικανότητα. Σκορ SPPB <10 έχει συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο πτώσης, αδυναμία αυτό-εξυπηρέτησης, μειωμένη κινητικότητα, αναπηρία, επανεισαγωγή και αυξημένη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο και θάνατο (99) (100), ενώ σε νεοπλασματικούς ασθενείς έχει συσχετισθεί επίσης και με την παρουσία επιπλοκών. (85)

3.1.4. Timed-Up-and-Go (TUG) Test

Η δοκιμή Timed-Up-and-Go (TUG-test) είναι μια αποτελεσματική μέθοδος για την αξιολόγηση της κινητικότητας και την ποσοτικοποίηση της λειτουργικής ικανότητας σε ευπαθή γηριατρικό πληθυσμό (101). Η δοκιμή TUG είναι αντικειμενική, γρήγορη και εύκολη στην εκτέλεση. Περιλαμβάνει βασικές δοκιμασίες κίνησης και δύναμης, όπως η έγερση από καθιστή θέση, η βάρδιση απόστασης ίσης με 3 μέτρα, η περιστροφή και η επιστροφή στην αρχική καθιστική στάση. (Εικόνα 5) Στην αρχική της μορφή, τη δοκιμή Get-Up-and-Go (GUG-test), όπως αυτή αναπτύχθηκε από τους Mathias και συν. (102) η αξιολόγηση πραγματοποιούνταν με τη χρήση υποκειμενικής κλίμακας. Η δοκιμή αυτή τροποποιήθηκε στη συνέχεια από τους Podsiadlo και Richardson, οι οποίοι ανέπτυξαν ένα σύστημα κλιμάκωσης καθιστώντας την βαθμολογία πιο αντικειμενική με βάση τον χρόνο ολοκλήρωσης της δοκιμασίας, χωρίς να αλλάξουν τα βασικά της στοιχεία.

Ωστόσο, η σύγκριση των αποτελεσμάτων του TUG-test καθίσταται δύσκολη καθώς τα σημεία αποκοπής (cut-off points) παρουσιάζουν μεγάλη ετερογένεια στη βιβλιογραφία, γεγονός που οφείλεται στα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά των πληθυσμών, στους οποίους έχει χρησιμοποιηθεί το TUG-test. Οι Podsiadlo και Richardson συμπέραναν ότι όσοι ασθενείς ολοκλήρωσαν το TUG-test σε χρόνο <20 δευτερολέπτων ήταν σχετικά ανεξάρτητοι στις περισσότερες λειτουργίες και δραστηριότητες της καθημερινής ζωής, ενώ «πλήρως ανεξάρτητοι» ασθενείς θεωρούνται όσοι ολοκληρώνουν τη δοκιμή σε <10 δευτερόλεπτα. Οι Bischoff και συν. αναφέρουν ότι ηλικιωμένες γυναίκες θα πρέπει να

ολοκληρώνουν το TUG-test σε χρόνο <12 δευτερόλεπτα. (103) Σε πρόσφατη ανασκόπηση, οι Verweij και συν. διαπίστωσαν ότι η πλειοψηφία των μελετών που αξιολόγησαν την λειτουργική κατάσταση μέσω TUG-test σε ογκολογικό πληθυσμό, θεώρησαν ως όριο για «φυσιολογική» λειτουργικότητα τα 20 δευτερόλεπτα. Σε αυτές τις μελέτες, χαμηλό TUG-test σκορ συσχετίστηκε με μειωμένη επιβίωση, με την παρουσία επιπλοκών και αυξημένη έκπτωση της λειτουργικής ικανότητας των ασθενών (85) και στις πρόσφατα αναθεωρημένες οδηγίες για τη διάγνωση της σαρκοπενίας, οι Cruz-Jentof και συν. θεωρούν ότι τα 20 δευτερόλεπτα αποτελούν το κατάλληλο όριο για την αξιολόγηση της λειτουργικής κατάστασης. (104) Τέλος, το TUG-test έχει συμπεριληφθεί και στο πιο εκτενές εργαλείο συνολικής αξιολόγησης CGA για την καθορισμό της λειτουργικής ικανότητας γηριατρικών ασθενών.



Εικόνα 5. Σχηματική απεικόνιση του TUG-test. (101)

3.1.5. Δύναμη χειρολαβής (Handgrip strength – HGS)

Η δύναμη λαβής των άνω άκρων μπορεί να εκφραστεί αριθμητικά με τη μέτρηση της ποσότητας στατικής δύναμης που μπορεί να ασκηθεί σε ένα δυναμόμετρο. Πρόκειται για μία απλή, χαμηλού κόστους και αξιόπιστη μέτρηση όταν χρησιμοποιούνται τυποποιημένες μέθοδοι και βαθμονομημένος εξοπλισμός. Αναλύσεις μεταξύ των δύο φύλων υποδεικνύουν μεγαλύτερη απόδοση στους άνδρες σε όλες τις ηλικίες, ενώ αναλύσεις ανά ηλικιακή ομάδα δείχνουν μέγιστη δύναμη χειρολαβής κατά την τέταρτη δεκαετία και στη συνέχεια μια σταδιακή μείωσή της και για τα δύο φύλα. Η δύναμη χειρολαβής αποτελεί ως ένα βαθμό αντιπροσωπευτική μέτρηση της δύναμης και άλλων μυϊκών ομάδων του σώματος, επομένως σε συνδυασμό και με άλλες μετρήσεις χρησιμεύει ως αξιόπιστο υποκατάστατο για τις πιο περίπλοκες μεθόδους μέτρησης. (105)

Λόγω της ευκολίας στη χρήση του, η δύναμη χειρολαβής συνιστάται για συνήθη χρήση στην νοσοκομειακή πρακτική. Αποτελεί ισχυρό προγνωστικό δείκτη δυσμενών εκβάσεων για την υγεία σε

κλινικό πληθυσμό, όπως παρατεταμένη παραμονή στο νοσοκομείο, έκπτωση της λειτουργικής ικανότητας, κακή ποιότητα ζωής και θάνατο. Συγκεκριμένα, χαμηλή δύναμη χειρολαβής έχει συσχετισθεί με αυξημένη θνησιμότητα λόγω καρδιαγγειακών νοσημάτων και καρκίνου στους άντρες. Σε ασθενείς με καρκίνο σε προχωρημένο στάδιο, η δύναμη χειρολαβής έχει συσχετισθεί με την επιβίωση, σημαντικούς βιοχημικούς και λειτουργικούς δείκτες. Μεταξύ αυτών ήταν ο ΔΜΣ, τα επίπεδα μυϊκής μάζας, η λειτουργικότητα και η ποιότητα ζωής. (106) Σε άλλη έρευνα, η δύναμη χειρολαβής συσχετίστηκε με τη διατροφική κατάσταση ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα και προτάθηκε ως μέρος της διατροφικής και λειτουργικής αξιολόγησης. (65) Επίσης, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη διάγνωση της σαρκοπενίας και σύμφωνα με τον Cruz-Jentof και συν. τα φυσιολογικά όρια έχουν οριστεί στα 27kg για τους άνδρες και 16kg για τις γυναίκες. (104)

3.1.6. Ταχύτητα βάδισης (Gait speed)

Η ταχύτητα βάδισης σε φυσιολογικό ρυθμό είναι μία σημαντική μέτρηση για τη συνολική γηριατρική αξιολόγηση. Πρόκειται για ένα σχετικά απλό μέτρο φυσικής απόδοσης και είναι μια γρήγορη, φθηνή και αξιόπιστη μέθοδος μέτρησης της λειτουργικής ικανότητας, η οποία όπως αναφέρθηκε και παραπάνω συμπεριλαμβάνεται και σε άλλα εργαλεία αξιολόγησης όπως είναι το SPPB και το TUG-test. Οι ασθενείς καλούνται να διανύσουν απόσταση σε ευθεία γραμμή και επίπεδη επιφάνεια χωρίς εμπόδια. Η προσπάθειά τους αυτή χρονομετράται και στη συνέχεια προκύπτει η ταχύτητα βάδισής τους. Η ανασκόπηση των Peel και συν. έδειξε ότι και σε αυτή τη μέτρηση παρατηρείται μεγάλη ετερογένεια στις οδηγίες που δίνονται στους ασθενείς καθώς και στο πρωτόκολλο που χρησιμοποιείται σε μεγάλο αριθμό μελετών. Η απόσταση βάδισης κυμαινόταν από 2 έως 15 μέτρα, η έναρξη της χρονομέτρησης ξεκινούσε είτε από στατικό σημείο είτε κατά τη διάρκεια της κίνησης και τέλος, σε κάποιες μελέτες οι ασθενείς είχαν λάβει οδηγία να πραγματοποιήσουν την προσπάθειά τους με γρήγορο ρυθμό αντί του φυσιολογικού. (107)

Παρά τις ασυμφωνίες μεταξύ των μελετών στις οποίες έχει χρησιμοποιηθεί, η ταχύτητα βάδισης αποτελεί χρήσιμο εργαλείο στα χέρια των επαγγελματιών υγείας. Σύμφωνα με το International Academy on Nutrition and Aging, χαμηλή ταχύτητα βάδισης για απόσταση 4 μέτρων σε περπατητικούς ηλικιωμένους ασθενείς αποτελεί προγνωστικό δείκτη θνησιμότητας και εμφάνισης επιπλοκών (108) ενώ σε αντίστοιχα συμπεράσματα κατέληξαν και οι Ramoukdijan και συν. σε γηριατρικό ογκολογικό πληθυσμό. (109)

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

4. Μεθοδολογία

4.1. Σκοπός

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση της σχέσης μεταξύ της κατάστασης θρέψης και της λειτουργικότητας σε μεταστατικούς νεοπλασματικούς ασθενείς κατά την έναρξη συστηματικής χημειοθεραπείας πρώτης γραμμής και η επίδραση των δύο αυτών παραγόντων στην επιβίωση των ασθενών και την τοξικότητα της νεοπλασματικής θεραπείας.

4.2. Σχεδιασμός – Δείγμα

Η παρούσα προοπτική μελέτη καταγραφής πραγματοποιήθηκε σε συνεργασία με τη Γαστρεντερολογική κλινική της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, το τμήμα Διατροφής και Διαιτολογίας του Χαροκοπέιου Πανεπιστημίου Αθηνών και του Ογκολογικού τμήματος της Γενικής Κλινικής «Ε. Πατσίδης» Λάρισας. Η μελέτη έλαβε την απαιτούμενη έγκριση από την Επιτροπή Έρευνας του Επιστημονικού Συμβουλίου του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας και ήταν σύμφωνη με τη Διακήρυξη του Ελσίνκι (110). Όλοι οι ασθενείς έδωσαν εγγράφως την συγκατάθεσή τους πριν την ένταξή τους στη μελέτη κατά την οποία τηρήθηκε η ανωνυμία των συμμετεχόντων και το απόρρητο των δεδομένων και αποτελεσμάτων. Η δειγματοληψία ήταν συνεχόμενη με διάρκεια από τον Μάιο του 2016 έως τον Μάρτιο του 2019.

Ως κριτήρια ένταξης των ασθενών στην παρούσα μελέτη ορίστηκαν τα εξής:

- ηλικία άνω των 18 ετών,
- ιστολογικά ή/και κυτταρολογικά επιβεβαιωμένη διάγνωση καρκίνου κεφαλής - τραχήλου ή μεταστατικού καρκίνου ανεξαρτήτου πρωτοπαθούς εστίας,
- υποβολή σε συστηματική θεραπεία πρώτης γραμμής,
- μετρήσιμη, μη ακτινοβολημένη νόσος, σύμφωνα με τα Responsive Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) (111), και

- πλήρης ικανότητα κατανόησης των πληροφοριών που δόθηκαν από τους ερευνητές και υποβολή έγγραφης συγκατάθεσης στη μελέτη.

Αντίθετα, τα κριτήρια αποκλεισμού από την έρευνα ήταν τα εξής:

- ιστορικό δεύτερης κακοήθειας, με εξαίρεση το καρκίνωμα κερατινοκυττάρων του δέρματος,
- υποβολή σε μείζονα χειρουργική επέμβαση εντός του τελευταίου 6μήνου,
- ανικανότητα επικοινωνίας και συνεργασίας κατά την αξιολόγηση διατροφικής κατάστασης και λειτουργικότητας και ανίχνευσης διατροφικού κινδύνου, και
- υποβολή αποκλειστικά σε ακτινοθεραπεία ως θεραπεία πρώτης γραμμής.

4.3. Μέθοδος – Μετρήσεις

4.3.1. Ατομικό ιστορικό – Κλινική εξέταση

Σε κάθε ασθενή και πριν από την έναρξη της χημειοθεραπείας, καταγράφηκε η ημερομηνία της αξιολόγησης, συλλέχθηκαν βασικά επιδημιολογικά και δημογραφικά στοιχεία και το πλήρες ιατρικό ιστορικό των ασθενών (φαρμακευτική αγωγή, ύπαρξη ενεργούς λοίμωξης, ιστορικό καπνιστικών συνηθειών). Στη συνέχεια, κατά την κλινική ογκολογική αξιολόγηση καταγράφηκαν: η πρωτογενής εντόπιση, το στάδιο της νόσου, το επίπεδο απόδοσης, ο αριθμός των μεταστατικών εντοπίσεων και η ύπαρξη σοβαρών επιπλοκών λόγω της νόσου. Επιπλέον, πραγματοποιήθηκαν αιματολογικές αναλύσεις και ακτινολογικός/απεικονιστικός έλεγχος στα πλαίσια του ελέγχου ρουτίνας ή για ερευνητικούς σκοπούς εκτός των ορίων της συγκεκριμένης διατριβής.

4.3.2. Αξιολόγηση διατροφικής κατάστασης

4.3.2.1. Ανθρωπομετρία

Πριν την έναρξη του 1ου σχήματος χημειοθεραπείας καταγράφηκαν επίσης ανθρωπομετρικά στοιχεία όπως το βάρος, το ύψος, η ηλικία, η περίμετρος βραχίονα και η περίμετρος κνήμης. Συγκεκριμένα, το σωματικό βάρος (ΣΒ) των ασθενών μετρήθηκε με ψηφιακή ζυγαριά (± 100 g), με ελαφρύ ρουχισμό, χωρίς υποδήματα και σε κατάσταση νηστείας (κατόπιν ελέγχου για παρουσία οιδήματος/ασκίτη). Το ύψος μετρήθηκε με αναστημόμετρο ($\pm 0,5$ cm) σε όρθια στάση, χωρίς υποδήματα και κρατώντας τους ώμους σε χαλαρή θέση, με τα χέρια να κρέμονται ελεύθερα και το κεφάλι προσανατολισμένο σε οριζόντιο επίπεδο

(Frankfort horizontal plane). Η αξιολόγηση της σύστασης σώματος έγινε μέσω βιοηλεκτρικής εμπέδησης (BIA) με τη συσκευή TANITA Model UM 070 και καταγράφηκε το επίπεδο της άλιπης μάζας σώματος (Fat Free Mass – FFM), με βάση το οποίο υπολογίστηκε το Free Fat Mass Index (FFMI – FFM/ύψος²). Αλλαγές στο σωματικό βάρος 3 και 6 μήνες πριν την baseline καταγραφή σημειώθηκαν με βάση δηλώσεις και ανακλήσεις των ίδιων των ασθενών. Από τις παραπάνω μετρήσεις (βάρος, ύψος), υπολογίστηκε ο ΔΜΣ (βάρος/ύψος² kg/m²) με βάση τον οποίο οι ασθενείς διαχωρίστηκαν σε:

- ελλιποβαρείς (ΔΜΣ < 18,5 kg/m²),
- νορμοβαρείς (18,5 kg/m² ≤ ΔΜΣ < 25 kg/m²),
- υπέρβαροι (25 kg/m² ≤ ΔΜΣ < 30 kg/m²) και
- παχύσαρκοι (ΔΜΣ ≥ 30 kg/m²)

4.3.2.2. Εργαλεία ανίχνευσης διατροφικού κινδύνου – διατροφικής αξιολόγησης

Για τη διατροφική αξιολόγηση των ασθενών χρησιμοποιήθηκε το πρωτόκολλο MNA όπως αυτό έχει μεταφραστεί στα ελληνικά (παράρτημα Β). Όπως αναφέρθηκε και στο αντίστοιχο κεφάλαιο, το MNA αποτελείται από 18 ερωτήσεις μέσω των οποίων συλλέγονται δεδομένα σχετικά με τη διατροφική πρόσληψη, τις διατροφικές συνήθειες, τη φαρμακευτική αγωγή, την παρουσία άγχους και κατακλίσεων μεταξύ άλλων. Από τις 18 αυτές ερωτήσεις προκύπτει το τελικό σκορ MNA με εύρος από 0 έως 30. Σύμφωνα με αυτό το σκορ, οι ασθενείς κατανεμήθηκαν σε 3 κατηγορίες: Α – Φυσιολογική θρέψη (Σκορ >24), Β – Κίνδυνος υποθρεψίας (Σκορ: 17 – 23,5) και Γ – Υποθρεψία (Σκορ <17). Επίσης, ελέγχθηκε αν οι ασθενείς πληρούσαν τα κριτήρια GLIM για την ανίχνευση υποθρεψίας και διαχωρίστηκαν σε όσους είχαν φυσιολογική θρέψη και όσους ήταν υποθρεπτικοί.

Οι ασθενείς, επίσης διαχωρίστηκαν με βάση το FFMI όπως αυτό υπολογίστηκε παραπάνω, συμβαδίζοντας με τις πιο πρόσφατες οδηγίες της ESPEN για τα κατάλληλα κριτήρια διάγνωσης της υποθρεψίας. Σύμφωνα με τα όρια που έθεσε η ESPEN, FFMI ≤17kg/m² για τους άνδρες και ≤15kg/m² για τις γυναίκες θεωρείται χαμηλό και μπορεί σε συνδυασμό με άλλες μετρήσεις να χρησιμοποιηθεί για την ανίχνευση υποθρεψίας. (112)

4.3.3. Αξιολόγηση λειτουργικής κατάστασης

Η λειτουργική κατάσταση αξιολογήθηκε με το Timed-Up-and-Go Test (TUG). Οι συμμετέχοντες έλαβαν σαφείς οδηγίες πριν τη έναρξη της δοκιμασίας κατά την οποία τους ζητήθηκε να σηκωθούν από

καθιστή θέση σε καρέκλα, να διασχίσουν απόσταση ίση με 3 μέτρα σε φυσιολογικό ρυθμό και να επιστρέψουν στην αρχική τους θέση. Ο συνολικός χρόνος που χρειάστηκε για την ολοκλήρωση της δοκιμασίας καταγράφηκε με ηλεκτρονικό χρονόμετρο. Η χρονομέτρηση ξεκινούσε με το έναυσμα στους συμμετέχοντες να ξεκινήσουν και σταματούσε όταν αυτοί είχαν καθίσει και πάλι στη καρέκλα. Στη συνέχεια ζητήθηκε από τους συμμετέχοντες να επαναλάβουν τη δοκιμασία. Ο γρηγορότερος χρόνος από τους δυο είναι αυτός που χρησιμοποιήθηκε στη μετέπειτα ανάλυση των δεδομένων. Ως όριο για ανίχνευση μειωμένης λειτουργικής ικανότητας ορίστηκαν τα 20 δευτερόλεπτα. Συνεπώς, όσοι ασθενείς εκτέλεσαν τη δοκιμασία σε χρόνο ≥ 20 sec, χαρακτηρίστηκαν ως άτομα με μειωμένη λειτουργικότητα.

Ως δεύτερη μέθοδος αξιολόγησης της λειτουργικής κατάστασης χρησιμοποιήθηκε η υποκειμενική κλίμακα ECOG-PS. Κάθε ασθενής έλαβε βαθμολογία από 0 έως 5, όπου 0 η κλίμακα που υποδηλώνει την καλύτερη δυνατή λειτουργικότητα χωρίς σημαντικούς περιορισμούς στην κίνηση και την αυτό-εξυπηρέτηση. Οι κλίμακες 1 έως 4 αντιπροσωπεύουν σταδιακή έκπτωση της λειτουργικής κατάστασης με αυξανόμενα προβλήματα και δυσκολίες, ενώ η κλίμακα 5 προορίζεται για την αξιολόγηση όσων ασθενών απεβίωσαν. Για το λόγο αυτό δεν χρησιμοποιήθηκε στα πλαίσια της baseline καταγραφής.

Τέλος, η λειτουργική κατάσταση αξιολογήθηκε και μέσω χειροδυναμομέτρησης (handgrip strength – HGS). Η μέτρηση πραγματοποιήθηκε με το δυναμόμετρο Takei 5401 Digital Hand Grip Dynamometer (Takei Scientific Instruments Co., Ltd.) και κάθε εξεταζόμενος εκτέλεσε τη δοκιμασία 2 φορές. Από τους ασθενείς ζητήθηκε να πιέσουν το δυναμόμετρο με όλη τους τη δύναμη ενώ βρίσκονταν σε καθιστή θέση. Στις αναλύσεις χρησιμοποιήθηκε η μέτρηση με την καλύτερη απόδοση. Μειωμένη δύναμη χειρολαβής υποδεικνύει μέτρηση < 27 kg σε άνδρες και < 16 kg σε γυναίκες.

4.3.4. Επανάλεγχος (Follow-up)

Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, η πρώτη εξέταση πραγματοποιήθηκε πριν την έναρξη του πρώτου σχήματος χημειοθεραπείας. Τρεις μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας και τη baseline αξιολόγηση πραγματοποιήθηκε επανέλεγχος του συνόλου των συμμετεχόντων. Κατά τον επανέλεγχο συλλέχθηκαν εκ νέου τα παρακάτω στοιχεία:

- ανθρωπομετρικές μετρήσεις (σωματικό βάρος, σύσταση σώματος),
- αξιολόγηση διατροφικής κατάστασης μέσω MNA,
- αξιολόγηση λειτουργικής κατάστασης μέσω TUG,

- παράγοντες έκβασης θεραπείας (τοξικότητα, μείωση θεραπευτικής δόσης, αναβολές θεραπείας, μη προγραμματισμένη νοσηλεία, απόκριση στη θεραπεία).

4.4. Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική επεξεργασία και ανάλυση των δεδομένων πραγματοποιήθηκε με το ειδικό λογισμικό IBM SPSS Statistics Version 20.0 για λογισμικό Windows (SPSS Inc. 2011). Η κανονικότητα της κατανομής των μεταβλητών αξιολογήθηκε με το Kolmogorov-Smirnov Test. Οι αριθμητικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέσες τιμές \pm τυπική απόκλιση. Η κατανομή συχνότητας των μεταβλητών παρουσιάζεται ως ποσοστό (%). Για τη σύγκριση των αξιολογούμενων παραμέτρων (αριθμητικές) μεταξύ των αρχικών μετρήσεων (baseline) και της 3μηνιας επαναξιολόγησης στο follow-up χρησιμοποιήθηκε το t-test εξαρτημένων δειγμάτων (paired sample t-test). Για τη σύγκριση μεταξύ αριθμητικών και κατηγορικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε το t-test ανεξάρτητων δειγμάτων (independent samples t-test). Ενώ για τη σύγκριση κατηγορικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε το chi square test (χ^2). Για όλα τα παραπάνω, ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε το 5% ($p < 0,05$).

5. Αποτελέσματα

5.1. Γενικά χαρακτηριστικά δείγματος

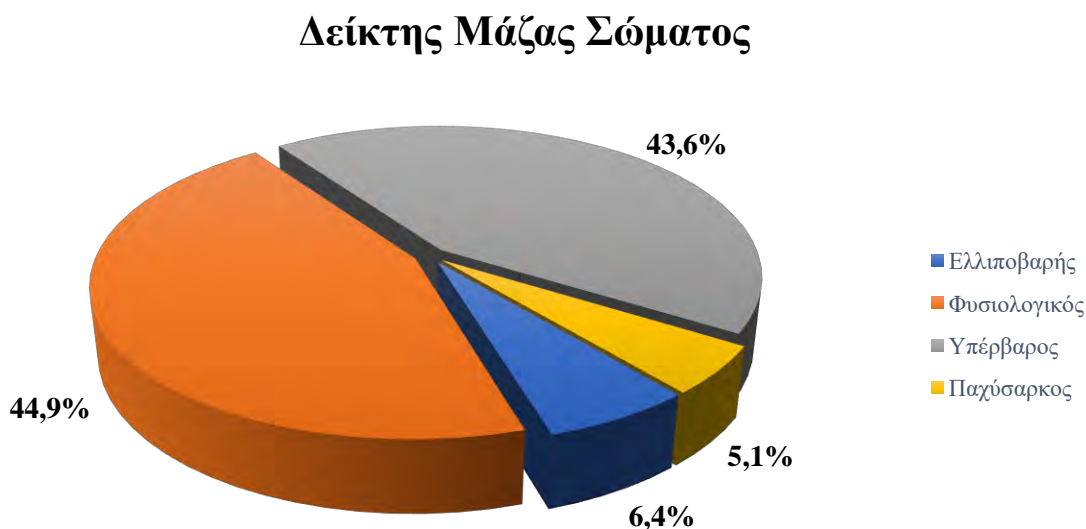
Στη μελέτη έλαβαν μέρος 78 ενήλικες ασθενείς με νεοπλάσματα κεφαλής - τραχήλου και μεταστατικά νεοπλάσματα ανεξαρτήτου εστίας, οι οποίοι προσήλθαν για αξιολόγηση στο ογκολογικό τμήμα της Γενικής Κλινικής “Ε. Πατσίδης” Λάρισας. Η πλειοψηφία ήταν άνδρες (n=50) ενώ με βάση την εντόπιση της κακοήθειας το μεγαλύτερο ποσοστό έπασχε από νεοπλάσματα του γαστρεντερικού (n=45) και του αναπνευστικού συστήματος (n=20). Τα υπόλοιπα χαρακτηριστικά του δείγματος (ηλικία, βάρος, ΔΜΣ, κτλ.) παρουσιάζονται σε μορφή μέσου όρου ± τυπικής απόκλισης στον Πίνακα 7.

Γενικά χαρακτηριστικά (baseline)		N (%)
Δείγμα		78
Φύλο	Άνδρες	50 (64,1%)
	Γυναίκες	28 (35,9%)
Εντόπιση νεοπλάσματος	Πεπτικού	45 (57,7%)
	Αναπνευστικού	18 (23,1%)
	Αναπαραγωγικού	4 (5,1%)
	Κεφαλής-τραχήλου	4 (5,1%)
	Άλλη	7 (9,0%)
		Mean Value ± SD
Ηλικία (years)		73 ± 9
Βάρος (kg)		68,6 ± 12,8
Απώλεια σωματικού βάρους (ανάκληση 3μήνου) (kg)		6,9 ± 6,8
Απώλεια σωματικού βάρους (ανάκληση 6μήνου) (kg)		11,8 ± 10,4
Δείκτης Μάζας Σώματος (kg/m ²)		24,7 ± 3,9
Free Fat Mass Index		17,7 ± 2,2
Δύναμη Χειρολαβής (kg)		26,8 ± 9,5
MNA Score		19,0 ± 5,0
TUG-test (sec)		13,7 ± 5,8

Πίνακας 7. Χαρακτηριστικά δείγματος κατά τη baseline καταγραφή.

5.2. Αξιολόγηση κατάστασης θρέψης – Επιπολασμός υποθρεψίας

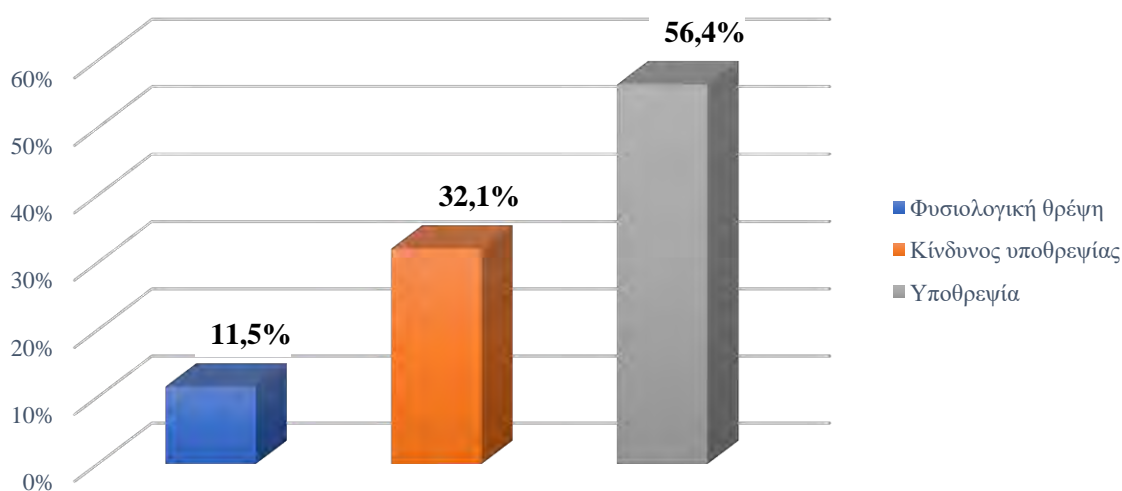
Ο μέσος όρος του ΔΜΣ του δείγματος ήταν $24,7 \pm 3,9 \text{ kg/m}^2$. Το μεγαλύτερο ποσοστό των συμμετεχόντων ($n=35$) βρισκόταν εντός των φυσιολογικών ορίων του ΔΜΣ, ενώ ένα, επίσης, μεγάλο μέρος του δείγματος ($n=34$) είχαν αυξημένο ΔΜΣ και χαρακτηρίστηκε ως «υπέρβαρο». ΔΜΣ χαμηλότερο των φυσιολογικών ορίων είχε το 6,4% των συμμετεχόντων. Αυτοί οι ασθενείς ήταν ελλιποβαρείς με ΔΜΣ $<18,5 \text{ kg/m}^2$. Αναλυτικότερα, η κατανομή του δείγματος με βάση το ΔΜΣ παρουσιάζεται στο Γράφημα 1.



Γράφημα 1. Ποσοστιαία κατανομή με βάση το ΔΜΣ.

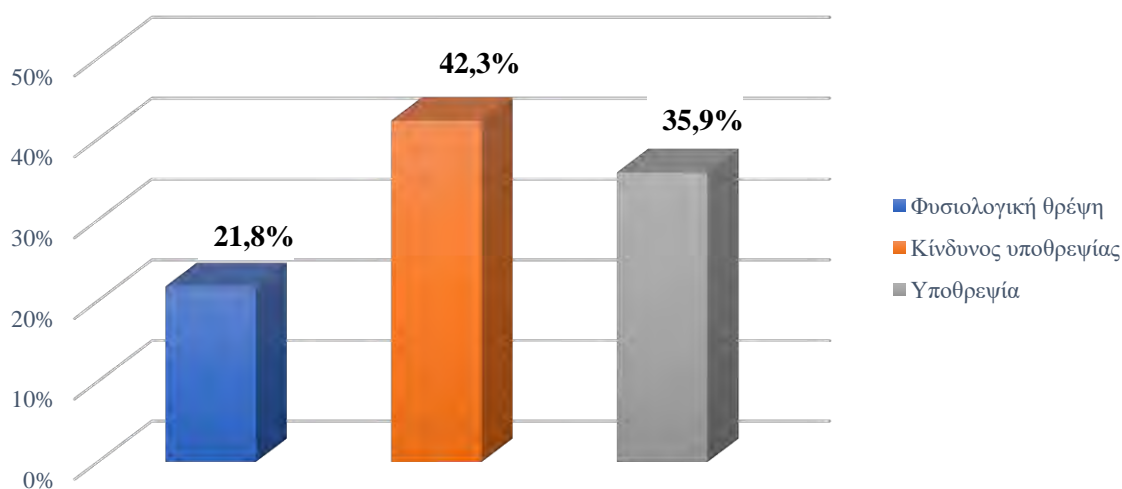
Διατροφική αξιολόγηση πραγματοποιήθηκε μέσω του πρωτοκόλλου MNA. Σύμφωνα και με τις δύο εκδοχές (MNA-SF και MNA), η πλειοψηφία του δείγματος παρουσίαζε διαταραγμένη κατάσταση θρέψης. Με βάση το MNA-SF, το 88,5% των συμμετεχόντων βρισκόταν ήδη σε κατάσταση υποθρεψίας ή σε κίνδυνο εμφάνισης υποθρεψίας. Το αντίστοιχο ποσοστό με χρήση της πλήρους μορφής του MNA ανέρχεται στο 78,2% του συνολικού δείγματος. Πιο αναλυτικά, σύμφωνα με το MNA-SF, το 56,4% του δείγματος είχε ήδη εγκατεστημένη υποθρεψία (Γράφημα 2), ενώ με το συνολικό σκορ του MNA το ποσοστό των υποθρεπτικών ασθενών ήταν 35,9% και αυτών σε κίνδυνο εμφάνισης υποθρεψίας ήταν 42,3%. (Γράφημα 3)

MNA - SF Score



Γράφημα 2. Αξιολόγηση κατάστασης θρέψης με βάση το MNA-SF.

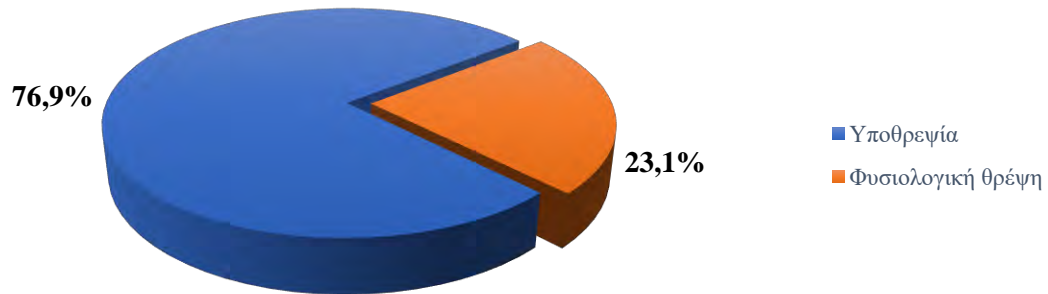
Total MNA Score



Γράφημα 3. Αξιολόγηση κατάστασης θρέψης με βάση το MNA Score.

Τέλος, η αξιολόγηση της κατάστασης θρέψης με βάση τα κριτήρια GLIM έδειξε ότι η πλειοψηφία των συμμετεχόντων (78,2%) βρισκόταν σε κατάσταση υποθρεψίας ενώ το 23,1% του δείγματος είχε φυσιολογική θρέψη. (Γράφημα 4)

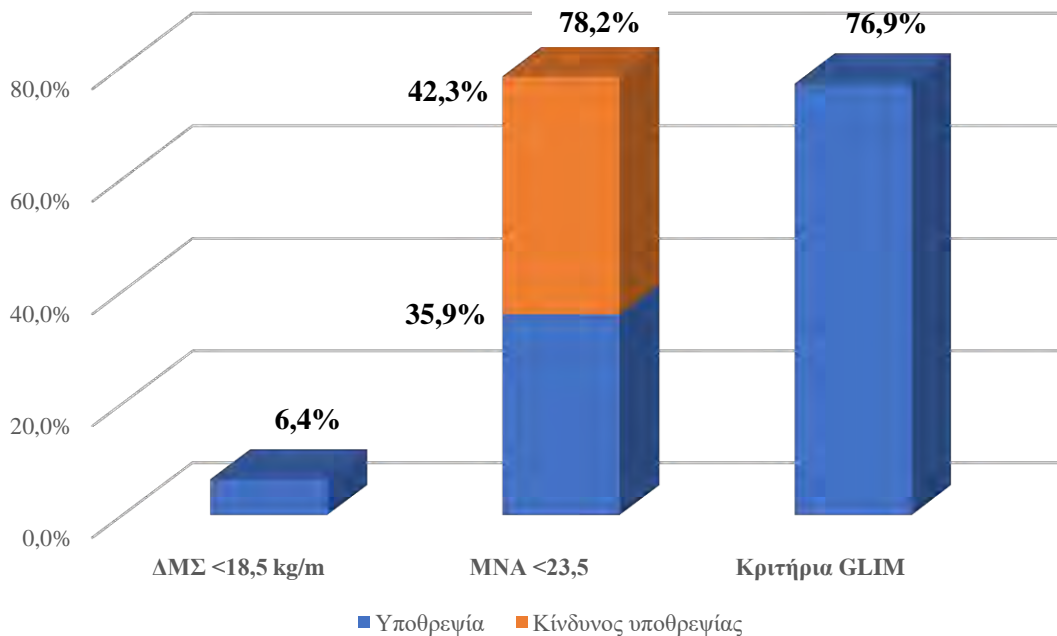
Κριτήρια GLIM



Γράφημα 4. Αξιολόγηση κατάστασης θρέψης με βάση τα κριτήρια GLIM.

Συγκρίνοντας τα αποτελέσματα μεταξύ των 3 διαφορετικών μεθόδων αξιολόγησης της διατροφικής κατάστασης, υπάρχουν διαφορές μεταξύ των ποσοστιαίων κατανομών, όπως φαίνεται στο Γράφημα 5.

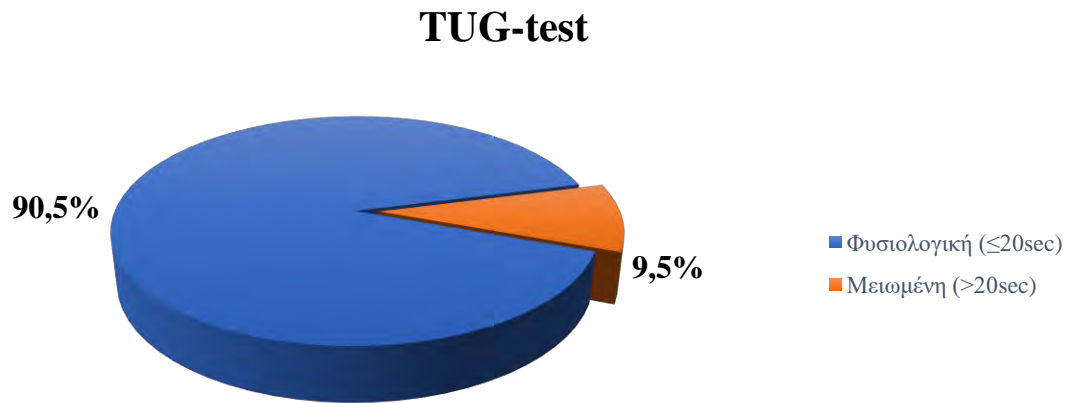
Διαταραγμένη θρέψη



Γράφημα 5. Ποσοστιαία κατανομή με διαταραγμένη θρέψη με βάση τη μέθοδο αξιολόγησης.

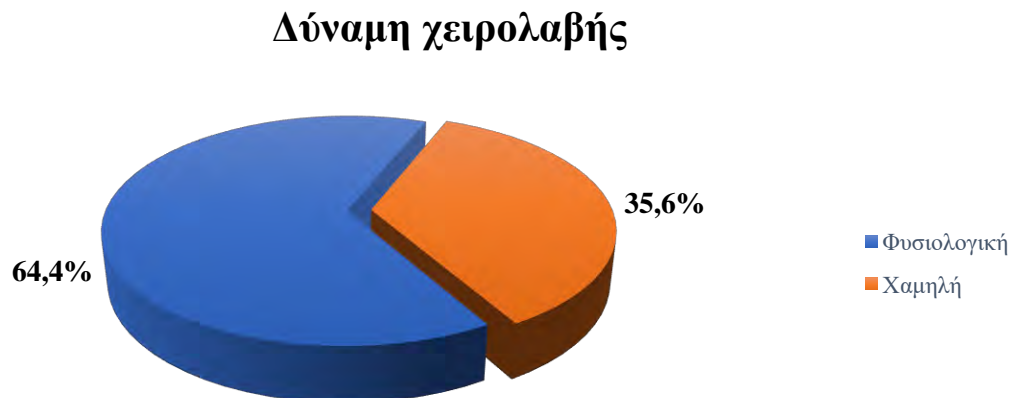
5.3. Αξιολόγηση λειτουργικής κατάστασης

Τα αποτελέσματα της αξιολόγησης της λειτουργικότητας μέσω του TUG-test παρουσιάζονται στο Γράφημα 6. Η πλειοψηφία του δείγματος (n=57) ολοκλήρωσε τη δοκιμασία σε χρόνο μικρότερο των 20 δευτερολέπτων.



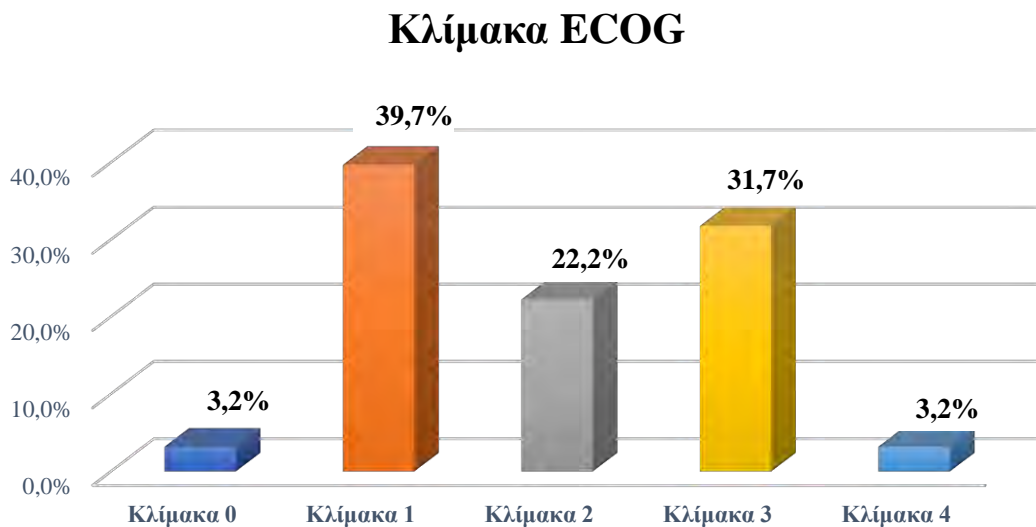
Γράφημα 6. Ποσοστιαία κατανομή με βάση το TUG-test.

Τέλος, από τη μέτρηση της δύναμης χειρολαβής προέκυψε πως η πλειοψηφία του δείγματος (n=47) είχε φυσιολογική απόδοση εντός των ορίων που έχουν τεθεί. (Γράφημα 7) Αντίθετα, οι μετρήσεις του 35,6% του δείγματος ήταν χαμηλότερες των 27kg και 16kg, στους άνδρες και στις γυναίκες αντίστοιχα.



Γράφημα 7. Ποσοστιαία κατανομή με βάση τη δύναμη χειρολαβής.

Μέσω της κλίμακας του ECOG, οι περισσότεροι ασθενείς (39,7%) βρίσκονταν στην κλίμακα 1 και μόνο 2 ασθενείς (3,2%) ήταν πλήρως ανεξάρτητοι και είχαν άριστη λειτουργικότητα (κλίμακα 0). Από τους υπόλοιπους ασθενείς, η πλειοψηφία (31,7%) αξιολογήθηκε στην κλίμακα 3. (Γράφημα 8)



Γράφημα 8. Ποσοστιαία κατανομή με βάση την κλίμακα ECOG.

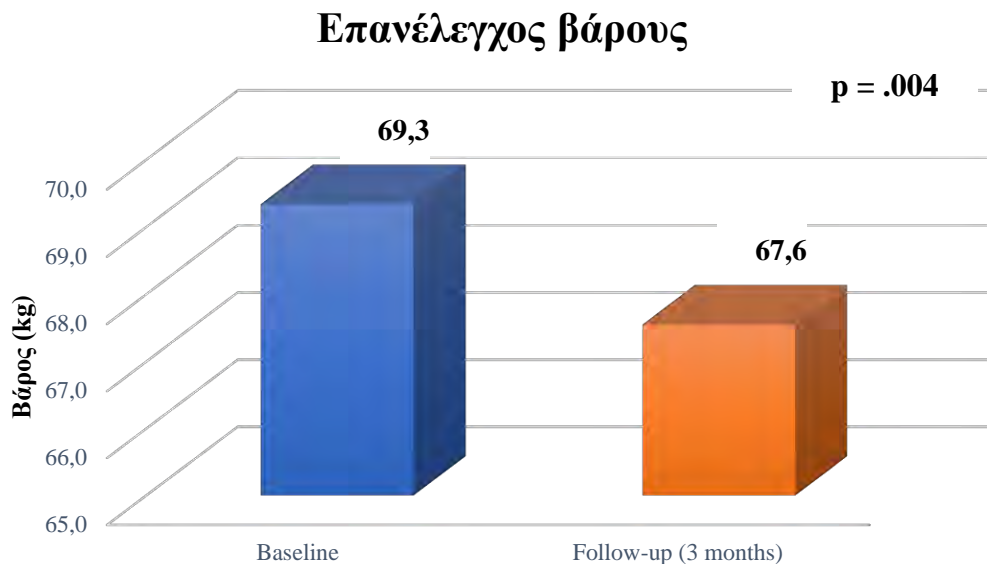
5.4. Αποτελέσματα επανελέγχου (follow-up)

Τα γενικά χαρακτηριστικά του δείγματος όπως αυτά διαμορφώθηκαν μετά τον επανέλεγχο των συμμετεχόντων με την πάροδο 3 μηνών από την έναρξη της θεραπείας παρατίθενται στον Πίνακα 8. Ο μέσος όρος του βάρους στους 3 μήνες είναι $67,5 \pm 13,0$ kg και του ΔΜΣ $24,3 \pm 4,0$ kg/m².

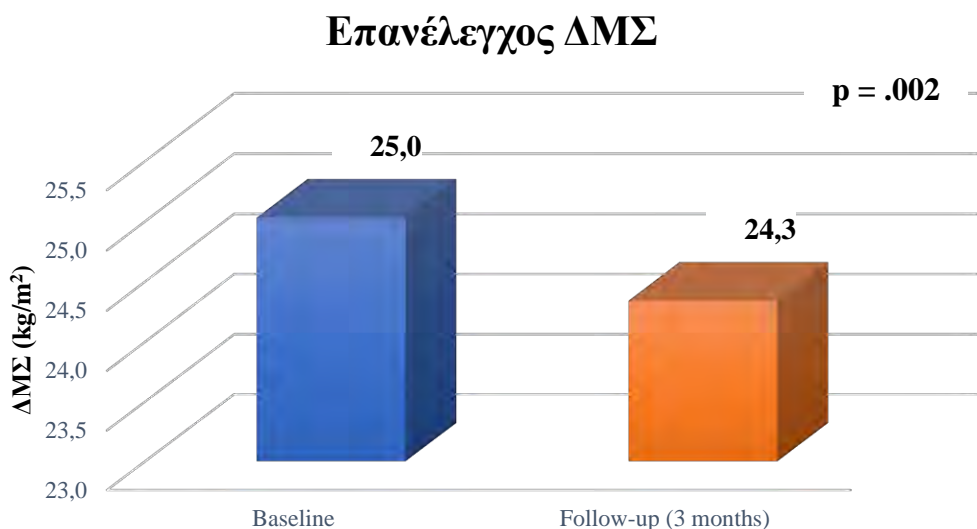
Follow-up (3 months)	Mean Value \pm SD
Βάρος (kg)	$67,5 \pm 13,0$
Δείκτης Μάζας Σώματος (kg/m ²)	$24,3 \pm 4,0$
Free Fat Mass Index	$18,3 \pm 2,2$
Δύναμη Χειρολαβής (kg)	$25,8 \pm 9,5$
MNA Score	$21,3 \pm 4,3$
TUG-test (sec)	$13,9 \pm 7,4$

Πίνακας 8. Χαρακτηριστικά δείγματος κατά το follow-up.

Πραγματοποιήθηκε σύγκριση των μέσων όρων των παραπάνω χαρακτηριστικών με τους αντίστοιχους της baseline καταγραφής. Στατιστικά σημαντική μείωση παρατηρείται μεταξύ του βάρους (Γράφημα 9) και του ΔΜΣ (Γράφημα 10) στην έναρξη της θεραπείας και των αντίστοιχων μετρήσεων 3 μήνες μετά ($p=.004$ και $.002$ αντίστοιχα). Ο μέσος όρος του ΜΝΑ αυξήθηκε ($21,3\pm 4,3$) υποδηλώνοντας υψηλότερο κίνδυνο υποθρεψίας (Γράφημα 11), η αύξηση όμως αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p=.065$).

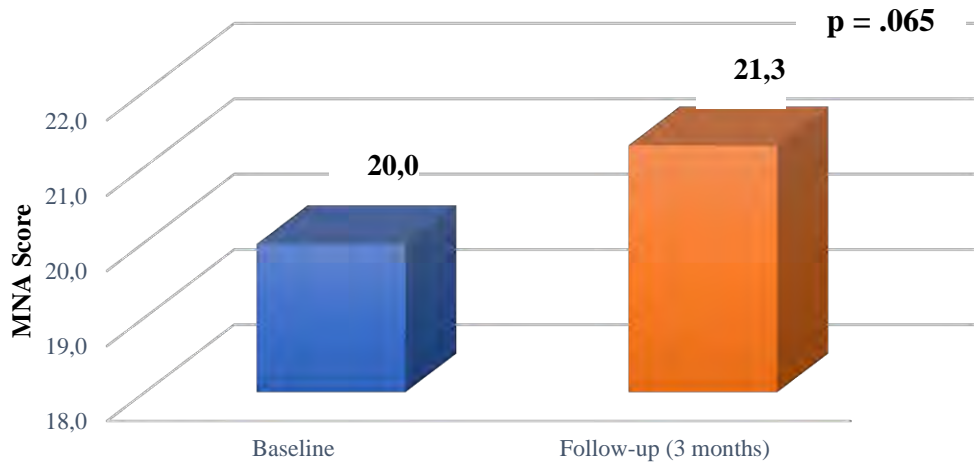


Γράφημα 9. Σύγκριση βάρους στη baseline καταγραφή και τον επανέλεγχο.



Γράφημα 10. Σύγκριση ΔΜΣ στη baseline καταγραφή και τον επανέλεγχο.

Επανάλεγχος MNA



Γράφημα 11. Σύγκριση MNA score στη baseline καταγραφή και τον επανέλεγχο.

5.5. Συσχετίσεις λειτουργικής κατάστασης

Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκαν έλεγχοι για την εύρεση συσχέτισης μεταξύ της λειτουργικότητας όπως αυτή εκτιμήθηκε μέσω του TUG-test και ανθρωπομετρικών δεικτών, της διατροφικής κατάστασης και επιπτώσεων της χημειοθεραπείας (επιβίωση, τοξικότητα, αναβολές θεραπείας κτλ.). Συγκεντρωτικά, τα αποτελέσματα αυτών των ελέγχων παρατίθενται στον Πίνακα 9.

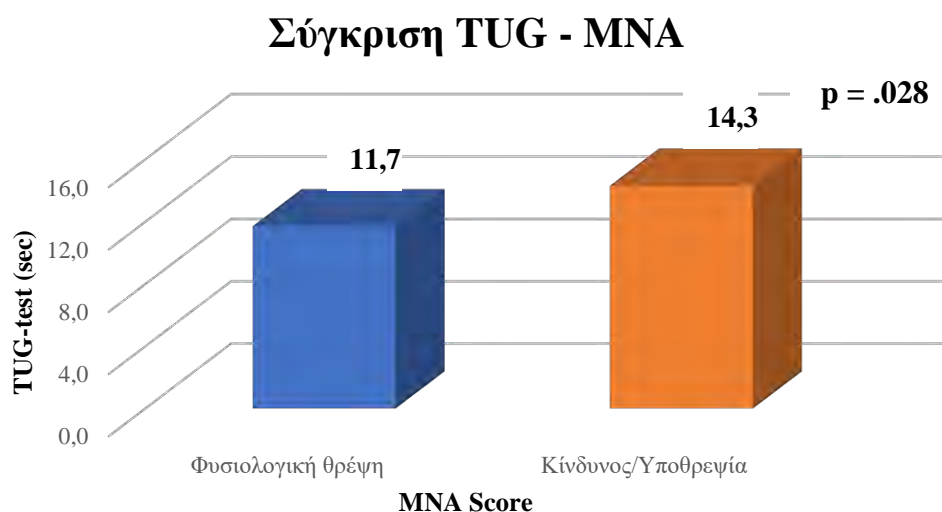
T-test (independent samples t-test)		TUG-test (sec)	p-value
MNA-SF	Φυσιολογική θρέψη	12,3±2,3	.496
	Κίνδυνος/Υποθρεψία	13,8±6,1	
MNA Score	Φυσιολογική θρέψη	11,7±2,5	.028
	Κίνδυνος/Υποθρεψία	14,3±6,4	
GLIM criteria	Φυσιολογική θρέψη	12,1±6,2	.212
	Υποθρεψία	14,2±5,6	
Κλίμακα ECOG	Κλίμακα 0	8,6±1,1	<.001
	Κλίμακα 1	11,3±2,4	
	Κλίμακα 2	12,2±4,0	
	Κλίμακα 3	16,3±5,7	
	Κλίμακα 4	32,9±5,6	

Δύναμη Χειρολαβής	Φυσιολογική	11,7±3,5	.003
	Χαμηλή	16,8±6,2	
FFMI	Φυσιολογικός	15,0±5,5	.251
	Χαμηλός	13,1±5,9	
Αναβολές θεραπείας	Ναι	15,9±8,0	.034
	Όχι	11,7±3,2	
Μείωση δόσης	Ναι	14,6±7,2	.134
	Όχι	12,0±3,5	
Τοξικότητα	Ναι	14,1±6,5	.142
	Όχι	10,8±2,1	
Απόκριση στη θεραπεία	Ναι	15,8±9,8	.363
	Όχι	13,0±4,5	
Επιβίωση	Ναι	12,8±5,7	.331
	Όχι	14,7±7,0	

Πίνακας 9. Αποτελέσματα συσχετίσεων μεταξύ λειτουργικής κατάστασης και άλλων δεικτών.

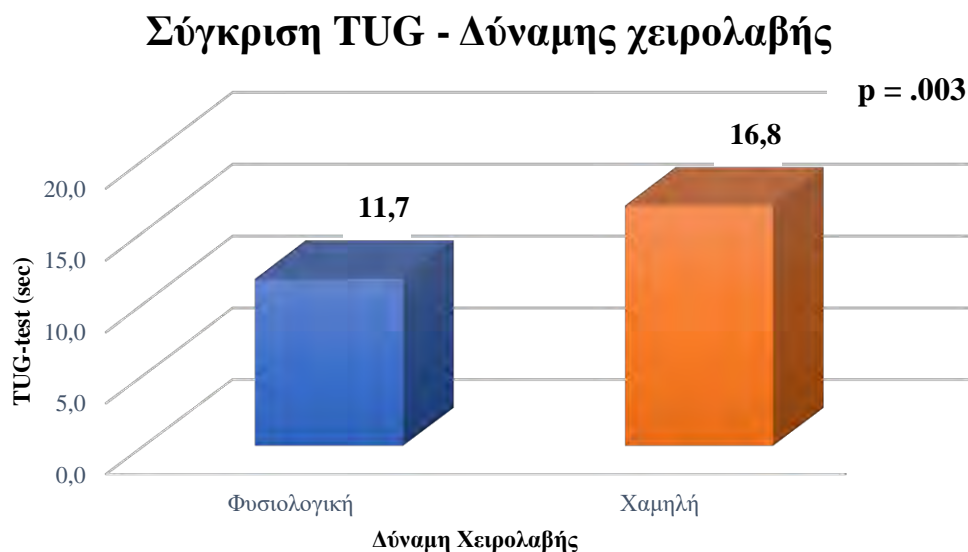
Με τη χρήση t-test ανεξάρτητων δειγμάτων, πραγματοποιήθηκε έλεγχος για εύρεση συσχέτισης μεταξύ της λειτουργικότητας και τη μείωση της δόσης του θεραπευτικού σχήματος που ακολουθούσε ο ασθενής. Παρατηρήθηκε ότι ο μέσος χρόνος εκτέλεσης της δοκιμασίας TUG-test ήταν αυξημένος (14,6±7,2sec) σε όσους συμμετέχοντες κρίθηκε απαραίτητο να γίνει μείωση της δόσης αλλά δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά (p=.134). Αντίστοιχος έλεγχος πραγματοποιήθηκε και για την έρευνα πιθανής συσχέτισης μεταξύ της εμφάνισης τοξικότητας στη θεραπεία και του χρόνου ολοκλήρωσης της δοκιμασίας TUG-test. Οι ασθενείς που παρουσίασαν τοξικότητα στη θεραπεία ολοκλήρωσαν το TUG-test σε μεγαλύτερο χρόνο (14,1±6,5sec) σε αντίθεση με τους ασθενείς που δεν παρουσίασαν τοξικότητα (10,8±2,1sec). Η διαφορά όμως αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική (p=.142).

Το δείγμα διαχωρίστηκε με βάση το MNA Score σε 2 κατηγορίες: 1. ασθενείς με φυσιολογική (MNA >24) και 2. ασθενείς με διαταραγμένη κατάσταση θρέψης δηλαδή ασθενείς σε υποθρεψία και κίνδυνο εμφάνισης υποθρεψίας (MNA <23,5). Οι ασθενείς με φυσιολογική θρέψη ολοκλήρωσαν το TUG-test σε 11,7±2,5sec, ενώ όσοι ανήκαν στη δεύτερη κατηγορία σε 14,3±6,4sec. Μέσω του t-test ανεξάρτητων μεταβλητών διαπιστώθηκε ότι η διαφορά αυτή είναι στατιστικά σημαντική με p=.028. (Γράφημα 12)



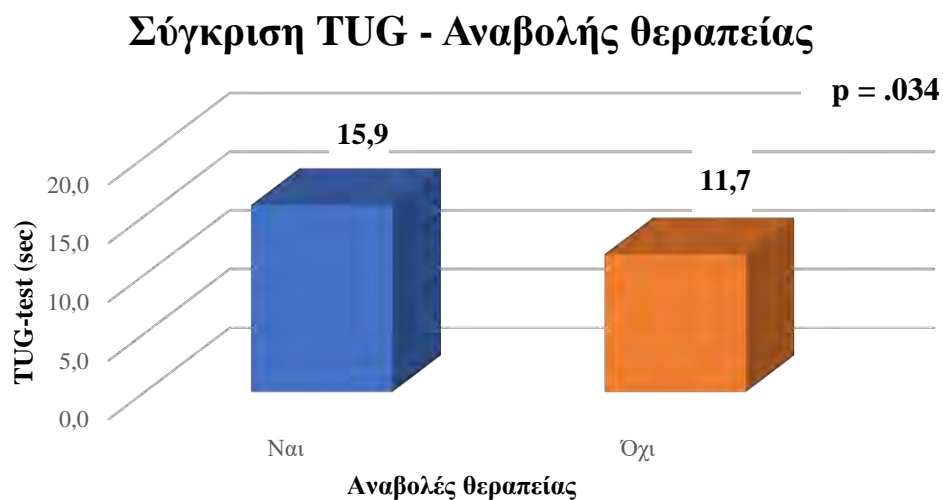
Γράφημα 12. Σύγκριση κατάστασης θρέψης με τον χρόνο εκτέλεσης του TUG-test.

Το δείγμα διαχωρίστηκε σε 2 κατηγορίες με βάση τη δύναμη χειρολαβής. Ασθενείς με χαμηλή δύναμη χειρολαβής ολοκλήρωσαν το TUG-test σε $16,8 \pm 6,2 \text{sec}$, ενώ άτομα με φυσιολογικές μετρήσεις ($n=43$) ολοκλήρωσαν τη δοκιμασία σε μικρότερο χρόνο ($11,7 \pm 3,5 \text{sec}$). Κατόπιν ελέγχου, διαπιστώθηκε η ύπαρξη στατιστικά σημαντικής συσχέτισης ($p=.003$) μεταξύ των δύο μετρήσεων. (Γράφημα 13).



Γράφημα 13. Σύγκριση δύναμης χειρολαβής με τον χρόνο εκτέλεσης του TUG-test.

Μεγάλο μέρος των ασθενών (n=21) χρειάστηκε να αναβάλουν τη θεραπεία τους τουλάχιστον μία φορά. Όταν συγκρίθηκαν οι μέσοι όροι ολοκλήρωσης του TUG-test ανάλογα με το αν υπήρξε αναβολή της θεραπείας, παρατηρήθηκε ότι υψηλότερους χρόνους ($15,9 \pm 8,0\text{sec}$) πέτυχαν ασθενείς που ανέβαλαν τη θεραπεία τους. Αντίθετα, ασθενείς που ολοκλήρωσαν το TUG-test σε λιγότερο χρόνο ($11,7 \pm 3,2\text{sec}$) δεν χρειάστηκε να αναβάλουν θεραπεία. (Γράφημα 14) Με έλεγχο t-test ανεξάρτητων μεταβλητών, παρατηρήθηκε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του χρόνου ολοκλήρωσης του TUG-test και της αναβολής θεραπείας ($p=.034$).



Γράφημα 14. Σύγκριση περιπτώσεων αναβολών θεραπείας με τον χρόνο εκτέλεσης του TUG-test.

5.6. Συσχετίσεις διατροφικής κατάστασης

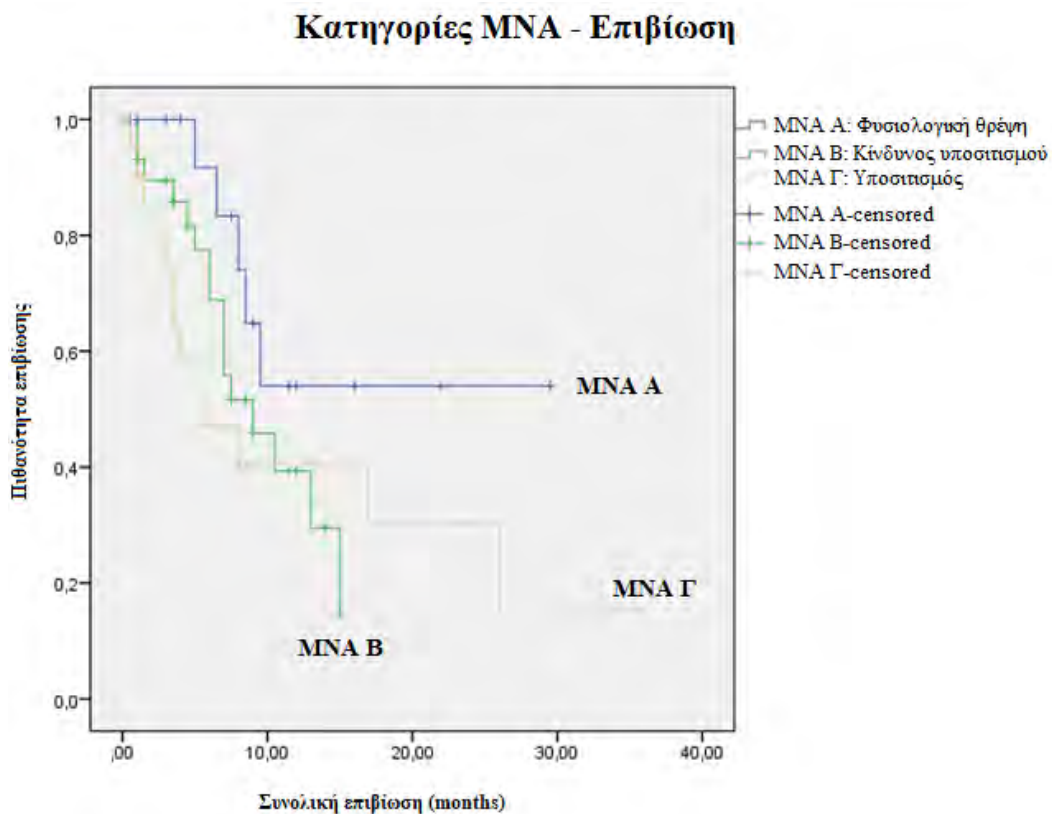
Με αντίστοιχο τρόπο πραγματοποιήθηκαν έλεγχοι για την εύρεση συσχέτισης μεταξύ της κατάστασης θρέψης όπως αυτή εκτιμήθηκε μέσω του πρωτοκόλλου MNA και των επιπτώσεων της χημειοθεραπείας (επιβίωση, τοξικότητα, αναβολές θεραπείας κτλ.). Συγκεντρωτικά, τα αποτελέσματα αυτών των ελέγχων από τους οποίους δεν προέκυψε κάποια στατιστικά σημαντική συσχέτιση παρατίθενται στον Πίνακα 10.

T-test (independent samples t-test)		MNA Score	p-value
Αναβολές θεραπείας	Ναι	18,5±5,2	.264
	Όχι	19,2±4,7	

Μείωση δόσης	Ναι	19,6±5,2	.780
	Όχι	19,2±4,5	
Τοξικότητα	Ναι	19,3±5,2	.994
	Όχι	19,3±3,7	
Απόκριση στη θεραπεία	Ναι	18,8±4,6	.455
	Όχι	19,8±5,0	

Πίνακας 10. Αποτελέσματα συσχετίσεων μεταξύ λειτουργικής κατάστασης και άλλων δεικτών.

Τέλος, πραγματοποιήθηκε ανάλυση επιβίωσης με χρήση της μεθόδου Kaplan-Meier με σκοπό τη σύγκριση των καμπυλών επιβίωσης κάθε κατηγορίας του MNA. Αν και η επιβίωση των ασθενών στην κατηγορία Α είναι καλύτερη, η συνολική διαφορά μεταξύ των 3 ομάδων του MNA δεν ξεπέρασε το όριο στατιστικής σημαντικότητας ($p=.061$) πιθανότατα λόγω περιορισμένου μεγέθους του δείγματος.



Γράφημα 15. Πιθανότητες επιβίωσης με κριτήριο τις κατηγορίες θρέψης του MNA.

6. Συζήτηση – Συμπεράσματα

Στην παρούσα έρευνα μελετήθηκε η κατάσταση θρέψης και η λειτουργικότητα ασθενών με νεοπλασματικά νοσήματα πριν την έναρξη θεραπευτικού σχήματος αλλά και σε μετέπειτα επανέλεγχο σε βάθος 3 μηνών. Πρωταρχικός στόχος ήταν η διερεύνηση της σχέσης των δύο αυτών παραγόντων μεταξύ τους, καθώς και με ανθρωπομετρικές μετρήσεις, κριτήρια απόκρισης στη θεραπεία και την επιβίωση.

Διαπιστώθηκε ότι στο δείγμα που συλλέχθηκε, υπήρξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της διατροφικής κατάστασης και της λειτουργικότητας ($p=0.028$), όπως αυτές αξιολογήθηκαν μέσω του MNA και του TUG-test. Ασθενείς με διαταραγμένη κατάσταση θρέψης ($MNA < 23,5$) χρειάστηκαν περισσότερο χρόνο για την ολοκλήρωση του TUG-test. Τα αποτελέσματα αυτά συμφωνούν με αντίστοιχη μελέτη στην οποία αντί του TUG-test χρησιμοποιήθηκε η κλίμακα ECOG για την αξιολόγηση της λειτουργικότητας και στη οποία βρέθηκε συσχέτιση με τη διατροφική κατάσταση. (72)

Τόσο η διατροφική κατάσταση όσο και η λειτουργικότητα έχουν συσχετισθεί με την επιβίωση, την απόκριση στη θεραπεία και την ποιότητα ζωής αλλά ο αριθμός των μελετών όπου έχει διερευνηθεί η σχέση μεταξύ των δύο είναι περιορισμένος. Συσχέτιση μεταξύ διατροφικής και λειτουργικής κατάστασης έχει διαπιστωθεί σε ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου (113), με μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα προχωρημένου σταδίου (114) και σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία. (115) Αξίζει να σημειωθεί ότι στις παραπάνω μελέτες η λειτουργικότητα μελετήθηκε ως κομμάτι της αξιολόγησης της γενικότερης ποιότητας ζωής των ασθενών μέσω κατάλληλων ερωτηματολογίων ενώ η διατροφική κατάσταση αξιολογήθηκε μέσω του PG-SGA. Σε μελέτη των Arrieta και συν. η θρέψη αξιολογήθηκε με το MNA-SF και η λειτουργική κατάσταση με το SPPB όμως δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ τους. (116)

Η διατροφική αξιολόγηση των συμμετεχόντων έδειξε ότι η πλειοψηφία των ασθενών παρουσίαζε διαταραχές στην κατάσταση θρέψης του, είτε η αξιολόγηση πραγματοποιήθηκε μέσω του πρωτοκόλλου MNA, είτε μέσω των πρόσφατων κριτηρίων GLIM για την ανίχνευση σαρκοπενίας. Ο επιπολασμός του υποσιτισμού ήταν 78,2% και 76,9%, αντίστοιχα. Τα κριτήρια GLIM δεν έχουν, έως και την ολοκλήρωση συγγραφής της παρούσας έρευνας, χρησιμοποιηθεί για την διατροφική αξιολόγηση ογκολογικού πληθυσμού γι' αυτό και δεν στάθηκε δυνατή η εύρεση αντίστοιχων μελετών για σύγκριση αποτελεσμάτων. Αντίθετα, το πρωτόκολλο MNA έχει χρησιμοποιηθεί εκτενώς τόσο σε γηριατρικό όσο και σε ογκολογικό πληθυσμό. Σε αντίστοιχη μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε ελληνικό πληθυσμό, το 72,2% των ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του πνεύμονα βρέθηκαν σε κίνδυνο υποσιτισμού ή ήταν ήδη

υποσιτισμένοι. (77) Το αντίστοιχο ποσοστό σε έρευνα με πληθυσμό που αποτελούνταν κυρίως από ασθενείς με νεοπλάσματα του γαστρεντερικού συστήματος ήταν 65% κατά την baseline καταγραφή. (75)

Τα αποτελέσματα της διατροφικής αξιολόγησης έρχονται σε πλήρη αντίθεση με τις μετρήσεις του ΔΜΣ, σύμφωνα με τις οποίες μόνο το 6,4% των ασθενών ήταν ελλιποβαρές ενώ το 48,9% ήταν υπέρβαροι ή παχύσαρκοι. Τα αποτελέσματα αυτά συμβαδίζουν με τη βιβλιογραφία και τα ευρήματα άλλων ερευνών όπου μεγάλο ποσοστό ασθενών με αυξημένο ΔΜΣ βρέθηκε ότι διέτρεχαν διατροφικό κίνδυνο ή ήταν ήδη υποσιτισμένοι. Σε έρευνα όπου μελετήθηκε η διατροφική κατάσταση παχύσαρκων ή υπέρβαρων ασθενών διαπιστώθηκε ότι ποσοστό >60% βρισκόταν σε υποσιτισμό ή κίνδυνο υποσιτισμού σύμφωνα με το MNA. (44) Σε άλλη μελέτη, βρέθηκε ότι ενώ το 94% των ασθενών που έλαβαν μέρος είχαν φυσιολογικό ή αυξημένο ΔΜΣ, το 40% του συνολικού δείγματος είχε απώλεια βάρους >5% πριν την έναρξη θεραπείας. (117) Συνεπώς, ο ΔΜΣ ως αποκλειστική μέθοδος διατροφικής αξιολόγησης μπορεί να οδηγήσει στην εξαγωγή παραπλανητικών συμπερασμάτων σχετικά με την κατάσταση θρέψης υπέρβαρων ή παχύσαρκων ασθενών. Γι' αυτό το λόγο προτείνεται ο ΔΜΣ να συνδυάζεται με τα ευρήματα άλλων πιο ευαίσθητων και αξιόπιστων μεθόδων διατροφικής αξιολόγησης, οι οποίες να λαμβάνουν υπόψη τους παράγοντες θρέψης όπως η ανορεξία, η ακούσια απώλεια βάρους, η παρουσία φλεγμονής κτλ.

Κατά τον επανέλεγχο του δείγματος παρατηρήθηκε σημαντική μείωση του βάρους ($p=.004$) και κατ' επέκταση και του ΔΜΣ ($p=.002$). Τα αποτελέσματα αυτά συμφωνούν με τη διεθνή βιβλιογραφία στην οποία αναφέρεται ότι οι διαταραχές στη θρέψη που παρατηρούνται στον ογκολογικό πληθυσμό ως απόρροια της θεραπείας, καθώς και του υπερκαταβολισμού που είναι χαρακτηριστικό στοιχείο της νόσου, έχουν δυσμενείς επιπτώσεις στη διατροφική κατάσταση των ασθενών. (42) Ωστόσο, αν και παρατηρήθηκε μείωση του βάρους και του ΔΜΣ κατά τον επανέλεγχο, δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική επιδείνωση της διατροφικής κατάστασης των ασθενών μέσω του MNA ($p=.065$) ή του FFMI ($p=.163$). Σε αντίθεση με άλλες μελέτες όπου διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ του MNA και της απόκρισης σε θεραπεία πρώτης γραμμής (77), στην παρούσα μελέτη δεν προέκυψε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ τους. Στην ίδια μελέτη, παρατηρήθηκε και ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των κατηγοριών του MNA και της επιβίωσης. Τέλος, σε συμφωνία και με άλλες παρόμοιες μελέτες (72) (77) υπήρξε συσχέτιση μεταξύ κατάστασης της θρέψης (όπως αυτή εκτιμήθηκε με το πρωτόκολλο MNA) και επιβίωσης των ασθενών. Οι τιμές των παραπάνω ελέγχων είναι >0.05 αλλά πλησιάζουν το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας. Για το λόγο αυτό θεωρούμε ότι η απουσία στατιστικά σημαντικού

αποτελέσματος οφείλεται στο μικρό δείγμα των ασθενών που έλαβαν μέρος στην έρευνα και ενδεχόμενη αύξησή του να οδηγούσε σε στατιστικά σημαντική συσχέτιση.

Σε ογκολογικό πληθυσμό, η λειτουργικότητα αποτελεί ένα σημαντικό προγνωστικό παράγοντα της αποτελεσματικότητας αλλά και της τοξικότητας της θεραπείας, καθώς και ένα δείκτη συννοσηρότητας. Ο επιπολασμός κακής λειτουργικής κατάστασης όπως αυτή ορίζεται μέσω του TUG-test είναι χαμηλός. Μόλις το 9,5% των ασθενών ολοκλήρωσαν τη δοκιμασία σε χρόνο >20sec. Σε άλλες μελέτες που πραγματοποιήθηκαν και στις οποίες έγινε χρήση των 20sec ως cut-off point για το TUG-test, τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 15% και 24%. (73) Τα ποσοστά αυτά είναι υψηλότερα σε μελέτες όπου το όριο για την ανίχνευση ασθενών με κακή λειτουργικότητα ήταν χαμηλότερο (12 ή 10sec). (85) Λαμβάνοντας υπόψη τα αποτελέσματα και των άλλων μεθόδων που χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση της λειτουργικής κατάστασης συμπεραίνουμε ότι αν και το ποσοστό των ασθενών με μειωμένη λειτουργική ικανότητα σύμφωνα με την κλίμακα ECOG και το HGS είναι υψηλότερα σε σχέση με το TUG-test, υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση του TUG-test με το HGS ($p=.003$). Παρατηρούμε ότι υπάρχει συμφωνία των αποτελεσμάτων ως προς την έκπτωση της λειτουργικής ικανότητας στο συγκεκριμένο δείγμα είτε χρησιμοποιούνται αντικειμενικές είτε υποκειμενικές μέθοδοι για την αξιολόγησή της.

Η ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ της λειτουργικής κατάστασης και δεικτών απόκρισης στη θεραπεία έχει ήδη διατυπωθεί στη διεθνή βιβλιογραφία. (85) Η λειτουργικότητα των ασθενών με καρκίνο έχει συσχετισθεί έντονα με την επιβίωση των ασθενών και την αποτελεσματικότητα της θεραπείας. (87) Στην παρούσα έρευνα, βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της λειτουργικότητας και της αναβολής θεραπειών ($p=.034$), ενώ σε άλλους δείκτες, συγκεκριμένα την εμφάνιση τοξικότητας, και τη μείωση της θεραπευτικής δόσης, παρατηρήθηκε τάση για ύπαρξη συσχέτισης καθώς η τιμή p προσεγγίζει το επίπεδο σημαντικότητας. Ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ αυτών των παραγόντων θα συμφωνούσε με την υπόλοιπη βιβλιογραφία καθώς έχει διαπιστωθεί σε άλλες έρευνες ισχυρή συσχέτιση της λειτουργικότητας τόσο με την τοξικότητα και την έντασή της όσο και με την μείωση της δόσης (85). Βασική διαφορά και κύριο λόγο μη στατιστικά σημαντικής συσχέτισης θεωρούμε τον μικρό αριθμό δείγματος που συλλέχθηκε στην παρούσα έρευνα συγκριτικά με τις προαναφερόμενες μελέτες, καθώς και τη χρήση διαφορετικού cut-off point (10sec) σε μία από αυτές.

Σε αυτό το σημείο, αξίζει να αναφέρουμε ότι η παρούσα μελέτη υπόκειται σε ορισμένους περιορισμούς εκ των οποίων ο κυριότερος αφορά τον αριθμό των συμμετεχόντων ($n=78$). Το πλήθος των ασθενών στον επανέλεγχο ήταν ακόμα μικρότερο ($n=51$). Σε δεύτερο χρόνο με την συλλογή μεγαλύτερου δείγματος θεωρούμε ότι θα υπάρχει δυνατότητα για την εξαγωγή περισσότερων συμπερασμάτων. Στα

πλεονεκτήματα αυτής της έρευνας περιλαμβάνεται η χρήση των πολύ πρόσφατα δημοσιευμένων κριτηρίων για την ανίχνευση της σαρκοπενίας (κριτήρια GLIM), καθώς και η χρήση αντικειμενικών μεθόδων αξιολόγησης της λειτουργικότητας, όπως το TUG-test και τη δύναμη χειρολαβής.

Εν κατακλείδι, η σχέση μεταξύ της διατροφικής κατάστασης και της λειτουργικότητας αποτελεί ένα σημαντικό ζήτημα στον ογκολογικό πληθυσμό. Παρατηρήθηκε ότι εγκατεστημένη καχεξία και κακή λειτουργική κατάσταση εντοπίζονται ακόμα και πριν την έναρξη της θεραπείας, γι' αυτό η ανίχνευση των διαταραχών αυτών θα πρέπει να διενεργείται άμεσα και ως μέρος των ελέγχων ρουτίνας για τη μείωση ή επιβράδυνση των αρνητικών επιδράσεων τους στη θεραπεία και στην ποιότητα ζωής.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bray F, Jemal A, Grey N, Ferlay J, Forman D. Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008-2030): A population-based study. *The Lancet Oncology*. 2012 August; 13(8): p. 790-801.
2. Ek AC, Unosson M, Larsson J, Ganowiak W, Bjurulf P. Interrater Variability and Validity in Subjective Nutritional Assessment of Elderly Patients. *Scandinavian Journal of Caring Sciences*. 1996 September; 10(3): p. 163-168.
3. Bruera E, Sweeney C. Cachexia and asthenia in cancer patients. *The Lancet Oncology*. 2000 November; 1(3): p. 138-147.
4. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, et al. Definition and classification of cancer cachexia: An international consensus. *The Lancet Oncology*. 2011 February; 12(5): p. 489-495.
5. Brody T. *Nutritional Biochemistry*. 2nd ed. San Diego: Academic Press; 1998.
6. McKinnell RG, Parchment RE, Perantoni AO, Pierce BG. *The Biological Basis of Cancer*. 1st ed. Cambridge: Cambridge University Press; 1998.
7. Yokota J. Tumor progression and metastasis. *Carcinogenesis*. 2000 March; 21(3): p. 497-503.
8. Chambers AF, Groom AC, MacDonald IC. Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites. *Nature Reviews Cancer*. 2002 August; 2(8): p. 563-572.
9. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*. 2015 March; 136(5): p. E359-E386.
10. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. *Cancer Statistics, 2018*. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2018 January; 68(1): p. 7-30.
11. Bozzetti F. Nutritional support of the oncology patient. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2013 August; 87(2): p. 172-200.
12. Mondello P, Mian M, Aloisi C, Fama F, Mondello S, Pitini V. Cancer Cachexia Syndrome: Pathogenesis, Diagnosis, and New Therapeutic Options. *Nutrition and Cancer*. 2015 January; 67(1): p. 12-26.
13. Springer J, von Heahling S, Anker SD. The need for a standardized definition for cachexia in chronic illness. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism*. 2006 August; 2(8): p. 416-417.
14. Dewys WD, Begg C, Lavin PT, Band PR, Bennett JM, Bertino JR, et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. *American Journal of Medicine*. 1980 October; 69(4): p. 491-497.
15. von Haehling S, Anker SD. Cachexia as a major underestimated and unmet medical need: Facts and numbers. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2010 September; 1(1): p. 1-5.
16. Fearon KCH, Glass DJ, Guttridge DC. Cancer cachexia: Mediators, signaling, and metabolic pathways. *Cell Metabolism*. 2012 August; 16(2): p. 153-166.
17. Blum D, Omlin A, Baracos VE, Solheim TS, Tan BHL, Stone P, et al. Cancer cachexia: A systematic literature review of items and domains associated with involuntary weight loss in cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2011 October; 80(1): p. 114-144.
18. Bye A, Jordhøy MS, Skjægstad , Ledsaak , Iversen PO, Hjermstad MJ. Symptoms in advanced pancreatic cancer are of importance for energy intake. *Supportive Care in Cancer*. 2013 January; 21(1): p. 219-227.
19. Hutton JL, Baracos VE, Wismer WV. Chemosensory dysfunction is a primary factor in the evolution of declining nutritional status and quality of life in patients with advanced cancer. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2007 February; 33(2): p. 156-165.
20. Kubrak C, Olson K, Jha N, Scrimger R, Parliament M, McCargar L, et al. Clinical determinants of weight

- loss in patients receiving radiation and chemoradiation for head and neck cancer: A prospective longitudinal view. *Head Neck*. 2013 May; 35(5): p. 695-703.
21. Vaughan VC, Martin P, Lewandowski PA. Cancer cachexia: impact, mechanisms and emerging treatments. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2013 June; 4(2): p. 95-109.
 22. Shellock FG, Riedinger MS, Fishbein MC. Brown adipose tissue in cancer patients: Possible cause of cancer-induced cachexia. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 1986 February; 111(1): p. 82-85.
 23. Tisdale MJ. Mechanisms of Cancer Cachexia. *Physiol Rev*. 2009 April; 89(1): p. 381-410.
 24. Laviano A, Inui A, Marks DL, Meguid MM, Pichard C, Rossi Fanelli F, et al. Neural control of the anorexia-cachexia syndrome. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2008 November; 295(5): p. E1000-E1008.
 25. Dev R, Wong A, Hui D, Bruera E. The Evolving Approach to Management of Cancer Cachexia. *Oncology*. 2017 January; 31(1): p. 23-32.
 26. Sternberg EM. Neural-immune interactions in health and disease. *J Clin Invest*. 1997 December: p. 2641-2647.
 27. Donohoe CL, Ryan AM, Reynolds JV. Cancer Cachexia: Mechanisms and Clinical Implications. *Gastroenterology Research and Practice*. 2011 June; 2011.
 28. Falconer JS, Fearon KCH, Plester CE, Ross JA, Carter DC. Cytokines, the acute-phase response, and resting energy expenditure in cachectic patients with pancreatic cancer. *Annals of surgery*. 1994 April; 219(4): p. 32-331.
 29. Suzuki H, Asakawa A, Amitani H, Nakamura N, Inui A. Cancer cachexia—pathophysiology and management. *Journal of Gastroenterology*. 2013 May; 48(5): p. 574-594.
 30. Lenk K, Schuler G, Adams V. Skeletal muscle wasting in cachexia and sarcopenia: molecular pathophysiology and impact of exercise training. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2010 September; 1(1): p. 9-21.
 31. Ryan AM, Power DG, Daly L, Cushen SJ, Bhuachalla EN, Prado CM. Cancer-associated malnutrition, cachexia and sarcopenia: The skeleton in the hospital closet 40 years later. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2016 May: p. 199-211.
 32. Aversa Z, Costelli P, Muscaritoli M. Cancer-induced muscle wasting: latest findings in prevention and treatment. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. 2017 May; 9(5): p. 369-382.
 33. Muscaritoli M, Anker SD, Argiles J, Aversa Z, Bauer JM, Biolo G, 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”. *Clinical Nutrition*. 2010 April: p. 154-159.
 34. Fearon KC, Voss AC, Hustead DS. Definition of cancer cachexia: effect of weight loss, reduced food intake, and systemic inflammation on functional status and prognosis. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2006 June; 83(6): p. 1345–1350.
 35. Bachmann J, Heiligensetzer M, Krakowski-Roosen , Buehler MW, Friess H, Martignoni ME. Cachexia Worsens Prognosis in Patients with Resectable Pancreatic Cancer. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2008 July; 12(7): p. 1193-1201.
 36. Muscaritoli M, Bossola M, Aversa Z, Bellantone R, Fanelli FR. Prevention and treatment of cancer cachexia: New insights into an old problem. *European Journal of Cancer*. 2006 January; 42(1): p. 31-41.
 37. Prado CMM, Baracos VE, McCargar LJ, Reiman T, Mourtzakis M, Tonkin K, et al. Sarcopenia as a Determinant of Chemotherapy Toxicity and Time to Tumor Progression in Metastatic Breast Cancer Patients Receiving Capecitabine Treatment. *Clinical Cancer Research*. 2009 April; 15(8): p. 2920-2926.
 38. Arrieta O, Ortega RMM, Villanueva-Rodríguez G, Serna-Thomé MG, Flores-Estrada D, Diaz-Romero C, et al. Association of nutritional status and serum albumin levels with development of toxicity in patients

- with advanced non-small cell lung cancer treated with paclitaxel-cisplatin chemotherapy: a prospective study. *BMC Cancer*. 2010 February; 10(50).
39. Naito T, Okayama T, Aoyama T, Ohashi T, Masuda Y, Kimura M, et al. Unfavorable impact of cancer cachexia on activity of daily living and need for inpatient care in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer in Japan: a prospective longitudinal observational study. *BMC Cancer*. 2017 November; 17(800).
 40. Chochinov HM. Depression in cancer patients. *Lancet Oncology*. 2001 August; 2(8): p. 499–505.
 41. Hopkinson JB. Psychosocial impact of cancer cachexia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2014 June; 5(2): p. 89-94.
 42. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clinical Nutrition*. 2017 February; 36(1): p. 11-48.
 43. Sealy MJ, Nijholt W, Stuijver MM, van der Berg MM, Roodenburg JLN, van der Schans CP, et al. Content validity across methods of malnutrition assessment in patients with cancer is limited. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2016; 76: p. 125-136.
 44. Gioulbasanis I, Martin L, Baracos VE, Thézénas S, Koinis F, Senesse P. Nutritional assessment in overweight and obese patients with metastatic cancer: does it make sense? *Annals of Oncology*. 2015; 26: p. 217-221.
 45. Spiro A, Baldwin C, Patterson A, Thomas J, Andreyev H. The views and practice of oncologists towards nutritional support in patients receiving chemotherapy. *British Journal of Cancer*. 2006 August; 95(4): p. 431-434.
 46. Janssen I, Heymsfield SB, Baumgartner RM, Ross R. Estimation of skeletal muscle mass by bioelectrical impedance analysis. *Journal of Applied Physiology*. 2000 August; 89(2): p. 465-471.
 47. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age and Ageing*. 2010 July; 39(4): p. 412-423.
 48. Yip C, Dinkel C, Mahajan A, Siddique M, Cook GJR, Goh V. Imaging body composition in cancer patients: visceral obesity, sarcopenia and sarcopenic obesity may impact on clinical outcome. *Insights into Imaging*. 2015 August; 6(4): p. 489-497.
 49. Gabay C, Kushner I. Acute-Phase Proteins and Other Systemic Responses to Inflammation. *The New England Journal of Medicine*. 1999 February; 340(6): p. 448-454.
 50. Bilir C, Engin H, Can M, Temi YB, Demitras D. The prognostic role of inflammation and hormones in patients with metastatic cancer with cachexia. *Medical Oncology*. 2015 March; 32(3).
 51. McMillan D, Donald C. Systemic inflammation, nutritional status and survival in patients with cancer. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 2009 May; 12(3): p. 223-226.
 52. McMillan DC. The systemic inflammation-based Glasgow Prognostic Score: A decade of experience in patients with cancer. *Cancer Treatment Reviews*. 2013 August; 39(5): p. 534-540.
 53. Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA, et al. What is Subjective Global Assessment of Nutritional Status? *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 1987; 11(1): p. 8-13.
 54. Gabrielson DK, Scaffidi D, Leung E, Stoyanoff L, Robinson J, Nisenbaum R, et al. Use of an Abridged Scored Patient-Generated Subjective Global Assessment (abPG-SGA) as a Nutritional Screening Tool for Cancer Patients in an Outpatient Setting. *Nutrition and Cancer*. 2013; 65(2): p. 234-239.
 55. Guigoz Y, Vellas B, Garry PJ. Assessing the nutritional status of the elderly: The mini nutritional assessment as part of the geriatric evaluation. *Nutrition Reviews*. 1996 January; 54(2): p. 59-65.
 56. Ottery FD. Rethinking nutritional support of the cancer patient: the new field of nutritional oncology. *Semin Oncol*. 1994 December; 21(6): p. 770-778.
 57. Gupta D, Lammersfeld CA, Vashi PG, Burrows J, Lis CG, Grutsch JF. Prognostic significance of

- Subjective Global Assessment (SGA) in advanced colorectal cancer. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2005; 59: p. 35-40.
58. Jager-Wittenaar H, Ottery FD. Assessing nutritional status in cancer: role of the Patient-Generated Subjective Global Assessment. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 2017 September; 20(5): p. 322-329.
 59. Bauer J, Capra S, Ferguson M. Use of the scored Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) as a nutrition assessment tool in patients with cancer. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2002 January; 56: p. 779-785.
 60. Isenring E, Bauer J, Capra S. The scored Patient-generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) and its association with quality of life in ambulatory patients receiving radiotherapy. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2003 January; 57: p. 305-309.
 61. Abbott J, Teleni L, McKavanagh D, Watson J, McCarthy AL, Isenring E. Patient-Generated Subjective Global Assessment Short Form (PG-SGA SF) is a valid screening tool in chemotherapy outpatients. *Support Care Cancer*. 2016 April; 24(9): p. 3883-3887.
 62. Rodrigues CS, Lacerda MS, Chaves GV. Patient Generated Subjective Global Assessment as a prognosis tool in women with gynecologic cancer. *Nutrition*. 2015 November-December; 31(11-12): p. 1372-1378.
 63. Hsieh MC, Wang SH, Chuah SK, Lin YH, Lan J, Rau KM. A Prognostic Model Using Inflammation- and Nutrition-Based Scores in Patients With Metastatic Gastric Adenocarcinoma Treated With Chemotherapy. *Medicine (Baltimore)*. 2016 April; 95(17): p. e3504.
 64. Wiegert EVM, Padilha PdC, Peres WAF. Performance of Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) in Patients With Advanced Cancer in Palliative Care. *Nutrition in Clinical Practice*. 2017 October; 32(5): p. 675-681.
 65. Barata AT, Santos C, Cravo M, Vinhas MD, Morais C, Carolino E, et al. Handgrip Dynamometry and Patient-Generated Subjective Global Assessment in Patients with Nonresectable Lung Cancer. *Nutr Cancer*. 2017 January; 69(1): p. 154-158.
 66. Nestlé Nutrition Institute - MNA® Elderly - MNA® User Guide. [Online]. [cited 2018 August 14]. Available from: http://www.mna-elderly.com/user_guide.html.
 67. Guigoz Y. The Mini Nutritional Assessment (MNA) review of the literature--What does it tell us? *The Journal of Nutrition, Health & Aging*. 2006 Nov-Dec; 10(6): p. 466-485.
 68. Huhmann MB, Cunningham RS. Importance of nutritional screening in treatment of cancer-related weight loss. *Lancet Oncol*. 2005 May; 6(5): p. 334-343.
 69. Isenring E, Elia M. Which screening method is appropriate for older cancer patients at risk of malnutrition? *Nutrition*. 2015 April; 31(4): p. 594-597.
 70. Tsai AC, Hsu WC, Chan SC, Chang TL. Usefulness of the Mini Nutritional Assessment in Predicting the Nutritional Status of Patients With Liver Cancer in Taiwan. *Nutrition and Cancer*. 2011 March; 63(3): p. 334-341.
 71. Zhang L, Su Y, Wang C, Sha Y, Zhu H, Xie S, et al. Assessing the nutritional status of elderly Chinese lung cancer patients using the Mini-Nutritional Assessment (MNA®) tool. *Clinical Interventions in Aging*. 2013 March; 8: p. 287-291.
 72. Gioulbasanis I, Georgoulis P, Vlachostergios PJ, Baracos V, Ghosh S, Giannousi Z, 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: p. 516-520.
 73. Soubeyan P, Fonck M, Blanc-Bisson C, Blanc JF, Ceccaldi J, Mertens C, et al. Predictors of Early Death Risk in Older Patients Treated With First-Line Chemotherapy for Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2012 May; 30(15): p. 1829-1834.
 74. Bellera CA, Rainfray M, Mathoulin-Pélissier S, Mertens C, Delva F, Fonck M, et al. Screening older cancer patients: first evaluation of the G-8 geriatric screening tool. *Ann Oncol*. 2012 August; 23(8): p.

2166-2172.

75. Read JA, Crockett N, Volker DH, MacLennan P, Choy STB, Beale P, et al. Nutritional Assessment in Cancer: Comparing the Mini-Nutritional Assessment (MNA) With the Scored Patient-Generated Subjective Global Assessment (PGSGA). *Nutrition and Cancer*. 2005; 53(1): p. 51-56.
76. Wang B, Yan X, Cai J, Wang Y, Liu P. Nutritional assessment with different tools in leukemia patients after hematopoietic stem cell transplantation. *Chinese Journal of Cancer Research*. 2013 December; 25(6): p. 762-769.
77. 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. *Annals of Oncology*. 2011 April; 22(4): p. 835-841.
78. Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, Stanga Z, Ad Hoc ESPEN Working Group. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clinical Nutrition*. 2003 June; 22(3): p. 321-336.
79. Ryu SW, Kim IH. Comparison of different nutritional assessments in detecting malnutrition among gastric cancer patients. *World J Gastroenterol*. 2010 July; 16(26): p. 3310-3317.
80. Guo W, Ou G, Li X, Huang J, Liu J, Wei H. Screening of the nutritional risk of patients with gastric carcinoma before operation by NRS 2002 and its relationship with postoperative results. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2010 April; 25(4): p. 800-803.
81. Orell-Kotikangas H, Österlund P, Saarilahti K, Ravasco P, Schwab U, Mäkitie AA. NRS-2002 for pre-treatment nutritional risk screening and nutritional status assessment in head and neck cancer patients. *Support Care Cancer*. 2015 June; 23(6): p. 1495-1502.
82. Du H, Liu B, Xie Y, Liu J, Wei Y, Hu H, et al. Comparison of different methods for nutrition assessment in patients with tumors. *Oncology Letters*. 2017 July; 14(1): p. 165-170.
83. Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clinical Nutrition*. 2019 February: p. 1-9.
84. Sorensen JB, Klee M, Palshof T, Hansen HH. Performance status assessment in cancer patients. An inter-observer variability study. *Br J Cancer*. 1993 April; 67(4): p. 773-775.
85. Verweij NM, Schiphorst AHW, Pronk A, van den Bos F, Hamaker ME. Physical performance measures for predicting outcome in cancer patients: a systematic review. *Acta Oncologica*. 2016 December; 55(12): p. 1386-1391.
86. Lilenbaum RC, Cashy J, Hensing TA, Young S, Cella D. Prevalence of Poor Performance Status in Lung Cancer Patients: Implications for Research. *Journal of Thoracic Oncology*. 2008 February; 3(2): p. 125-129.
87. Buccheri G, Ferrigno D, Tamburini M. Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer: A prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution. *European Journal of Cancer*. 1996 June; 32(7): p. 1135-1141.
88. Radzikowska E, Glaz P, Roszkowski K. Lung cancer in women: age, smoking, histology, performance status, stage, initial treatment and survival. Population-based study of 20 561 cases. *Ann Oncol*. 2002 July; 13(7): p. 1087-1093.
89. Kelly CM, Shahroknil A. Moving beyond Karnofsky and ECOG Performance Status Assessments with New Technologies. *Journal of Oncology*. 2016 March; 2016(3): p. 1-13.
90. Karnofsky DA, Abelmann WH, Craver LF, Burchenal JH. The use of nitrogen mustard in the palliative treatment of carcinoma. *Cancer*. 1948 November; 1(4): p. 634 - 656.
91. Schag CC, Heinrich RL, Ganz PA. Karnofsky performance status revisited: reliability, validity, and guidelines. *Journal of Clinical Oncology*. 1984 March; 2(3): p. 187-193.

92. Peus D, Newcomb N, Hofer S. Appraisal of the Karnofsky Performance Status and proposal of a simple algorithmic system for its evaluation. *BMC Medical Informatics and Decision Making*. 2013 July; 13(72).
93. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American Journal of Clinical Oncology*. 1982 December; 5(6): p. 649-656.
94. Ma C, Bandukwala S, Burman D, Bryson J, Seccareccia D, Banerjee S, et al. Interconversion of three measures of performance status: An empirical analysis. *European Journal of Cancer*. 2010 December; 46(18): p. 3175-3183.
95. Glare P, Sinclair C, Downing M, Stone P, Maltoni M, Vigano A. Predicting survival in patients with advanced disease. *European Journal of Cancer*. 2008 May; 44(8): p. 1146-1156.
96. Peng MT, Liu CT, Hung YS, Kao CY, Chang PH, Yeh KY, et al. Sequential Assessments of the Eastern Cooperative Oncology Group Performance Scale Enhance Prognostic Value in Patients With Terminally Ill Cancer Receiving Palliative Care. *American Journal of Hospice and Palliative Medicine*. 2014 December; 33(5): p. 471-476.
97. Park C, Koh Y, Jeon K, Na S, Lim C, Chi W, et al. Impact of Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status on hospital mortality in critically ill patients. *Journal of Critical Care*. 2014 June; 29(3): p. 409-413.
98. Chamogeorgakis T, Toumpoulis I, Tomos P, Ieromonachos C, Angouras D, Georgiannakis E, et al. External validation of the modified Thoracoscore in a new thoracic surgery program: prediction of in-hospital mortality. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. 2009 September; 9(3): p. 463-466.
99. Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, Glynn RJ, Berkman LF, Blazer DG, et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol*. 1994 March; 49(2): p. M85-94.
100. Volpato S, Cavalieri M, Sioulis F, Guerra G, Maraldi C, Zuliani G, et al. Predictive Value of the Short Physical Performance Battery Following Hospitalization in Older Patient. *The Journals of Gerontology: Series A*. 2011 January; 66A(1): p. 89-96.
101. Posiadlo D, Richardson S. The timed "up & go": A test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc*. 1991 February; 39(2): p. 142-148.
102. Mathias S, Nayak U, Isaacs B. Balance in elderly patients: the "get-up and go" test. *Arch Phys Med Rehabil*. 1986 June; 67(6): p. 387-389.
103. Bischoff HA, Stahelin HB, Monsch AU, Iversen MD, Weyh A, von Dechend M, et al. Identifying a cut-off point for normal mobility: a comparison of the timed 'up and go' test in community-dwelling and institutionalised elderly women. *Age and Ageing*. 2003 May; 32(3): p. 315-320.
104. Cruz-Jentof AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyere O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age and Ageing*. 2019 January: p. 16-31.
105. Massy-Westropp NM, Gill TK, Taylor AW, Bohannon RW, Hill CL. Hand Grip Strength: age and gender stratified normative data in a population-based study. *BMC Res Notes*. 2011.
106. Kilgour RD, Vigano A, Trutschnigg B, Lucar E, Borod M, Morais JA. Handgrip strength predicts survival and is associated with markers of clinical and functional outcomes in advanced cancer patients. *Supportive Care in Cancer*. 2013 December: p. 3261-3270.
107. Peel NM, Kuys SS, Klein K. Gait Speed as a Measure in Geriatric Assessment in Clinical Settings: A Systematic Review. *The Journals of Gerontology: Series A*. 2013 January; 68(1): p. 39-46.
108. Abellan van Kan G, Rolland Y, Andrieu S, Bauer J, Beauchet O, Bonnefoy M, et al. Gait speed at usual pace as a predictor of adverse outcomes in community-dwelling older people an International Academy on Nutrition and Aging (IANA) task force. *Journal of Nutrition, Health and Aging*. 2009 December; 13(10): p. 881-889.
109. Pamoukdjian F, Paillaud E, Zelek L, Laurent M, Levy V, Landre T, et al. Measurement of gait speed in

- older adults to identify complications associated with frailty: A systematic review. *Journal of Geriatric Oncology*. 2015 November; 6(6): p. 484-496.
110. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA*. 2013 November: p. 2191-2194.
 111. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer*. 2009 January: p. 228-247.
 112. Cederholm T, Bosaeus I, Barazzoni R, Bauer J, Van Gossum A, Klek S, et al. Diagnostic criteria for malnutrition – An ESPEN Consensus Statement. *Clinical Nutrition*. 2015 June; 34(3): p. 335-340.
 113. Gupta D, Lis CG, Granick J, Grutsch JF, Vashi PG, Lammersfeld CA. Malnutrition was associated with poor quality of life in colorectal cancer: a retrospective analysis. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2006 July: p. 704-709.
 114. Shallwani SM, Simmonds MJ, Kasymjanova G, Spahija J. Quality of life, symptom status and physical performance in patients with advanced non-small cell lung cancer undergoing chemotherapy: an exploratory analysis of secondary data. *Lung Cancer*. 2016 September: p. 69-75.
 115. Vergara N, Montoya EJ, Luna HG, Amparo JR, Cristal-Luna G. Quality of Life and Nutritional Status Among Cancer Patients on Chemotherapy. *Oman Med J*. 2013 July: p. 270-274.
 116. Arrieta H, Durrieu J, Irazusta J, Bourdel-Marcasson I. Association of physical performance, physical activity or nutritional status with health related fatigue and function in older patient treated for cancer. *Clinical Nutrition*. 2018 September: p. S85.
 117. Stene GB, Helbostad JL, Amundsen T, Sorhaug S, Hjelde H, Kaasa S, et al. Changes in skeletal muscle mass during palliative chemotherapy in patients with advanced lung cancer. *ACTA Oncologica*. 2015: p. 340-348.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α. Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA)

Scored Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA)

Patient ID Information

History (Boxes 1-4 are designed to be completed by the patient.)

1. Weight (See Worksheet 1)

In summary of my current and recent weight:

I currently weigh about _____ pounds

I am about _____ feet _____ tall

One month ago I weighed about _____ pounds

Six months ago I weighed about _____ pounds

During the past two weeks my weight has:

- decreased ⁽¹⁾ not changed ⁽⁰⁾ increased ⁽²⁾

Box 1

2. Food Intake: As compared to my normal intake, I would rate my food intake during the past month as:

- unchanged ⁽⁰⁾
 more than usual ⁽²⁾
 less than usual ⁽¹⁾

I am now taking:

- normal food but less than normal amount ⁽¹⁾
 little solid food ⁽²⁾
 only liquids ⁽⁰⁾
 only nutritional supplements ⁽⁰⁾
 very little of anything ⁽⁰⁾
 only tube feedings or only nutrition by vein ⁽⁰⁾

Box 2

3. Symptoms: I have had the following problems that have kept me from eating enough during the past two weeks (check all that apply):

- no problems eating ⁽⁰⁾
 no appetite, just did not feel like eating ⁽⁰⁾
 nausea ⁽¹⁾ vomiting ⁽²⁾
 constipation ⁽¹⁾ diarrhea ⁽²⁾
 mouth sores ⁽²⁾ dry mouth ⁽¹⁾
 things taste funny or have no taste ⁽¹⁾ smells bother me ⁽¹⁾
 problems swallowing ⁽²⁾ feel full quickly ⁽¹⁾
 pain; where? ⁽⁰⁾ _____ fatigue ⁽¹⁾
 other** ⁽¹⁾ _____

** Examples: depression, money, or dental problems

Box 3

4. Activities and Function: Over the past month, I would generally rate my activity as:

- normal with no limitations ⁽⁰⁾
 not my normal self, but able to be up and about with fairly normal activities ⁽¹⁾
 not feeling up to most things, but in bed or chair less than half the day ⁽²⁾
 able to do little activity and spend most of the day in bed or chair ⁽⁰⁾
 pretty much bedridden, rarely out of bed ⁽⁰⁾

Box 4

Additive Score of the Boxes 1-4 A

©FD Ottery, 2005 email: fdottery@savientpharma.com or noatpres1@aol.com

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α (συν). Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA)

The remainder of this form will be completed by your doctor, nurse, dietitian, or therapist. Thank you.

Scored Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA)

<p>Worksheet 1 - Scoring Weight (Wt) Loss To determine score, use 1 month weight data if available. Use 6 month data only if there is no 1 month weight data. Use points below to score weight change and add one extra point if patient has lost weight during the past 2</p> <table style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Wt loss in 1 month</th> <th>Points</th> <th>Wt loss in 6 months</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>10% or greater</td> <td>4</td> <td>20% or greater</td> </tr> <tr> <td>5-9.9%</td> <td>3</td> <td>10 - 19.9%</td> </tr> <tr> <td>3-4.9%</td> <td>2</td> <td>6 - 9.9%</td> </tr> <tr> <td>2-2.9%</td> <td>1</td> <td>2 - 5.9%</td> </tr> <tr> <td>0-1.9%</td> <td>0</td> <td>0 - 1.9%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Numerical score from Worksheet 1 <input style="width: 50px;" type="text"/></p>	Wt loss in 1 month	Points	Wt loss in 6 months	10% or greater	4	20% or greater	5-9.9%	3	10 - 19.9%	3-4.9%	2	6 - 9.9%	2-2.9%	1	2 - 5.9%	0-1.9%	0	0 - 1.9%	<p style="text-align: right;">Additive Score of the Boxes 1-4 (See Side 1) <input style="width: 50px;" type="text"/> A</p> <p>5. Worksheet 2 - Disease and its relation to nutritional requirements</p> <p>All relevant diagnoses (specify) _____</p> <p>One point each:</p> <p><input type="checkbox"/> Cancer <input type="checkbox"/> AIDS <input type="checkbox"/> Pulmonary or cardiac cachexia <input type="checkbox"/> Presence of decubitus, open wound, or fistula <input type="checkbox"/> Presence of trauma <input type="checkbox"/> Age greater than 65 years <input type="checkbox"/> Chronic renal insufficiency</p> <p style="text-align: right;">Numerical score from Worksheet 2 <input style="width: 50px;" type="text"/> B</p>																																																																																																	
Wt loss in 1 month	Points	Wt loss in 6 months																																																																																																																		
10% or greater	4	20% or greater																																																																																																																		
5-9.9%	3	10 - 19.9%																																																																																																																		
3-4.9%	2	6 - 9.9%																																																																																																																		
2-2.9%	1	2 - 5.9%																																																																																																																		
0-1.9%	0	0 - 1.9%																																																																																																																		
<p>6. Work Sheet 3 - Metabolic Demand Score for metabolic stress is determined by a number of variables known to increase protein & calorie needs. The score is additive so that a patient who has a fever of > 102 degrees (3 points) and is on 10 mg of prednisone chronically (2 points) would have an additive score for this section of 5 points.</p> <table style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Stress</th> <th>none (0)</th> <th>low (1)</th> <th>moderate (2)</th> <th>high (3)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Fever</td> <td>no fever</td> <td>>99 and <101</td> <td>≥101 and <102</td> <td>≥102</td> </tr> <tr> <td>Fever duration</td> <td>no fever</td> <td><72 hrs</td> <td>72 hrs</td> <td>> 72 hrs</td> </tr> <tr> <td>Corticosteroids</td> <td>no corticosteroids</td> <td>low dose (<10mg prednisone equivalents/day)</td> <td>moderate dose (≥10 and <30mg prednisone equivalents/day)</td> <td>high dose steroid (≥30mg prednisone equivalents/day)</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">Numerical score from Worksheet 3 <input style="width: 50px;" type="text"/> C</p>		Stress	none (0)	low (1)	moderate (2)	high (3)	Fever	no fever	>99 and <101	≥101 and <102	≥102	Fever duration	no fever	<72 hrs	72 hrs	> 72 hrs	Corticosteroids	no corticosteroids	low dose (<10mg prednisone equivalents/day)	moderate dose (≥10 and <30mg prednisone equivalents/day)	high dose steroid (≥30mg prednisone equivalents/day)																																																																																															
Stress	none (0)	low (1)	moderate (2)	high (3)																																																																																																																
Fever	no fever	>99 and <101	≥101 and <102	≥102																																																																																																																
Fever duration	no fever	<72 hrs	72 hrs	> 72 hrs																																																																																																																
Corticosteroids	no corticosteroids	low dose (<10mg prednisone equivalents/day)	moderate dose (≥10 and <30mg prednisone equivalents/day)	high dose steroid (≥30mg prednisone equivalents/day)																																																																																																																
<p>7. Worksheet 4 - Physical Exam Physical exam includes a subjective evaluation of 3 aspects of body composition: fat, muscle, & fluid status. Since this is subjective, each aspect of the exam is rated for degree of deficit. Muscle deficit impacts point score more than fat deficit. Definition of categories: 0 = no deficit, 1+ = mild deficit, 2+ = moderate, 3+ = severe</p> <table style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="5">Muscle Status:</th> <th colspan="5">Fluid Status:</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>temples (temporalis muscle)</td> <td>0</td> <td>1+</td> <td>2+</td> <td>3+</td> <td>ankle edema</td> <td>0</td> <td>1+</td> <td>2+</td> <td>3+</td> </tr> <tr> <td>clavicles (pectoralis & deltoids)</td> <td>0</td> <td>1+</td> <td>2+</td> <td>3+</td> <td>sacral edema</td> <td>0</td> <td>1+</td> <td>2+</td> <td>3+</td> </tr> <tr> <td>shoulders (deltoids)</td> <td>0</td> <td>1+</td> <td>2+</td> <td>3+</td> <td>ascites</td> <td>0</td> <td>1+</td> <td>2+</td> <td>3+</td> </tr> <tr> <td>interosseous muscles</td> <td>0</td> <td>1+</td> <td>2+</td> <td>3+</td> <td>Global fluid status rating</td> <td>0</td> <td>1+</td> <td>2+</td> <td>3+</td> </tr> <tr> <td>Scapula (latissimus dorsi, trapezius, deltoids)</td> <td>0</td> <td>1+</td> <td>2+</td> <td>3+</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>thigh (quadriceps)</td> <td>0</td> <td>1+</td> <td>2+</td> <td>3+</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>calf (gastrocnemius)</td> <td>0</td> <td>1+</td> <td>2+</td> <td>3+</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Global muscle status rating</td> <td>0</td> <td>1+</td> <td>2+</td> <td>3+</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <table style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="5">Fat Status:</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>orbital fat pads</td> <td>0</td> <td>1+</td> <td>2+</td> <td>3+</td> </tr> <tr> <td>triceps skin fold</td> <td>0</td> <td>1+</td> <td>2+</td> <td>3+</td> </tr> <tr> <td>fat overlying lower ribs</td> <td>0</td> <td>1+</td> <td>2+</td> <td>3+</td> </tr> <tr> <td>Global fat deficit rating</td> <td>0</td> <td>1+</td> <td>2+</td> <td>3+</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">Numerical score from Worksheet 4 <input style="width: 50px;" type="text"/> D</p> <p style="text-align: right;">Total PG-SGA score <input style="width: 50px;" type="text"/></p> <p style="text-align: right;">(Total numerical score of A+B+C+D above)</p> <p style="text-align: right;">(See triage recommendations below)</p> <p style="text-align: right;">Global PG-SGA rating (A, B, or C) = <input style="width: 50px;" type="text"/></p>		Muscle Status:					Fluid Status:					temples (temporalis muscle)	0	1+	2+	3+	ankle edema	0	1+	2+	3+	clavicles (pectoralis & deltoids)	0	1+	2+	3+	sacral edema	0	1+	2+	3+	shoulders (deltoids)	0	1+	2+	3+	ascites	0	1+	2+	3+	interosseous muscles	0	1+	2+	3+	Global fluid status rating	0	1+	2+	3+	Scapula (latissimus dorsi, trapezius, deltoids)	0	1+	2+	3+						thigh (quadriceps)	0	1+	2+	3+						calf (gastrocnemius)	0	1+	2+	3+						Global muscle status rating	0	1+	2+	3+						Fat Status:					orbital fat pads	0	1+	2+	3+	triceps skin fold	0	1+	2+	3+	fat overlying lower ribs	0	1+	2+	3+	Global fat deficit rating	0	1+	2+	3+
Muscle Status:					Fluid Status:																																																																																																															
temples (temporalis muscle)	0	1+	2+	3+	ankle edema	0	1+	2+	3+																																																																																																											
clavicles (pectoralis & deltoids)	0	1+	2+	3+	sacral edema	0	1+	2+	3+																																																																																																											
shoulders (deltoids)	0	1+	2+	3+	ascites	0	1+	2+	3+																																																																																																											
interosseous muscles	0	1+	2+	3+	Global fluid status rating	0	1+	2+	3+																																																																																																											
Scapula (latissimus dorsi, trapezius, deltoids)	0	1+	2+	3+																																																																																																																
thigh (quadriceps)	0	1+	2+	3+																																																																																																																
calf (gastrocnemius)	0	1+	2+	3+																																																																																																																
Global muscle status rating	0	1+	2+	3+																																																																																																																
Fat Status:																																																																																																																				
orbital fat pads	0	1+	2+	3+																																																																																																																
triceps skin fold	0	1+	2+	3+																																																																																																																
fat overlying lower ribs	0	1+	2+	3+																																																																																																																
Global fat deficit rating	0	1+	2+	3+																																																																																																																
<p>Worksheet 5 - PG-SGA Global Assessment Categories</p> <table style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Category</th> <th>Stage A</th> <th>Stage B</th> <th>Stage C</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Weight</td> <td>Well nourished No wt loss OR Recent wt gain</td> <td>Moderately malnourished ≥ 5% wt loss in 1 month (or 10% in 6 mos) OR Progressive wt loss</td> <td>Severely malnourished > 5% wt loss in 1 month (or > 10% in 6 mos) OR Progressive wt loss</td> </tr> <tr> <td>Nutrient intake</td> <td>No deficit OR Significant recent improvement</td> <td>Deficits decrease in intake</td> <td>Severe deficit in intake</td> </tr> <tr> <td>Nutrition Impact</td> <td>None</td> <td>Presence of nutrition impact symptoms (PG-SGA Box 3)</td> <td>Presence of nutrition impact symptoms (PG-SGA Box 3)</td> </tr> <tr> <td>Symptoms</td> <td>OR Significant recent improvement allowing adequate intake</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Functioning</td> <td>No deficit OR Recent improvement</td> <td>Moderate functional deficit OR Recent deterioration</td> <td>Severe functional deficit OR recent significant deterioration</td> </tr> <tr> <td>Physical Exam</td> <td>No deficit OR Chronic deficit but recent improvement</td> <td>Evidence of mild to moderate loss of muscle mass / 5Q fat / muscle tone on palpation</td> <td>Obvious signs of malnutrition (eg, severe loss muscle, SQ tissue, possible edema)</td> </tr> </tbody> </table>		Category	Stage A	Stage B	Stage C	Weight	Well nourished No wt loss OR Recent wt gain	Moderately malnourished ≥ 5% wt loss in 1 month (or 10% in 6 mos) OR Progressive wt loss	Severely malnourished > 5% wt loss in 1 month (or > 10% in 6 mos) OR Progressive wt loss	Nutrient intake	No deficit OR Significant recent improvement	Deficits decrease in intake	Severe deficit in intake	Nutrition Impact	None	Presence of nutrition impact symptoms (PG-SGA Box 3)	Presence of nutrition impact symptoms (PG-SGA Box 3)	Symptoms	OR Significant recent improvement allowing adequate intake			Functioning	No deficit OR Recent improvement	Moderate functional deficit OR Recent deterioration	Severe functional deficit OR recent significant deterioration	Physical Exam	No deficit OR Chronic deficit but recent improvement	Evidence of mild to moderate loss of muscle mass / 5Q fat / muscle tone on palpation	Obvious signs of malnutrition (eg, severe loss muscle, SQ tissue, possible edema)	<p>Nutritional Triage Recommendations: Additive score is used to define specific nutritional interventions including patient & family education, symptom management including pharmacologic intervention, and appropriate nutrient intervention (food, nutritional supplements, enteral, or parenteral triage). <i>First line nutrition intervention includes optimal symptom management.</i></p> <p>Triage based on PG-SGA point score</p> <p>0-1 No intervention required at this time. Re-assessment on routine and regular basis during treatment.</p> <p>2-3 Patient & family education by dietitian, nurse, or other clinician with pharmacologic intervention as indicated by symptom survey (Box 3) and lab values as appropriate.</p> <p>4-8 Requires intervention by dietitian, in conjunction with nurse or physician as indicated by symptoms (Box 3).</p> <p>≥ 9 Indicates a critical need for improved symptom management and/or nutrient intervention options.</p>																																																																																						
Category	Stage A	Stage B	Stage C																																																																																																																	
Weight	Well nourished No wt loss OR Recent wt gain	Moderately malnourished ≥ 5% wt loss in 1 month (or 10% in 6 mos) OR Progressive wt loss	Severely malnourished > 5% wt loss in 1 month (or > 10% in 6 mos) OR Progressive wt loss																																																																																																																	
Nutrient intake	No deficit OR Significant recent improvement	Deficits decrease in intake	Severe deficit in intake																																																																																																																	
Nutrition Impact	None	Presence of nutrition impact symptoms (PG-SGA Box 3)	Presence of nutrition impact symptoms (PG-SGA Box 3)																																																																																																																	
Symptoms	OR Significant recent improvement allowing adequate intake																																																																																																																			
Functioning	No deficit OR Recent improvement	Moderate functional deficit OR Recent deterioration	Severe functional deficit OR recent significant deterioration																																																																																																																	
Physical Exam	No deficit OR Chronic deficit but recent improvement	Evidence of mild to moderate loss of muscle mass / 5Q fat / muscle tone on palpation	Obvious signs of malnutrition (eg, severe loss muscle, SQ tissue, possible edema)																																																																																																																	
<p>Clinician Signature _____ RD RN PA MD DO Other _____ Date _____</p> <p>©FD Ottery, 2005 email: fdottery@savientpharma.com or noatpres1@aol.com</p>																																																																																																																				

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Β. 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

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.

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

Γ Κινητικότητα:
 0 = κληνής ή και καθηλωμένος σε καρέκλα;
 1 = μη κληνής ή και καθηλωμένος σε καρέκλα αλλά χωρίς να βγαίνει έξω από το σπίτι
 2 = βγαίνει εκτός σπιτιού

Δ Έχει ο ασθενής υποστεί ψυχολογικό στρες ή οξύ νόσημα τους τελευταίους τρεις μήνες
 0 = ναι 2 = όχι

E Νευροψυχιατρικά νοσήματα;
 0 = σοβαρή άνοια ή κατάθλιψη
 1 = μέτρια άνοια
 2 = χωρίς ψυχολογικά προβλήματα

ΣΤ Δείκτης Μάζας Σώματος = βάρος σε κιλά / (ύψος σε m)²
 0 = ΔΜΣ<19
 1 = 19<ΔΜΣ<21
 2 = 21<ΔΜΣ<23
 3 = ΔΜΣ>23

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

Αξιολόγηση

Z Ανεξάρτητη διαβίωση (όχι σε οικο ευημερίας ή κλινική ή νοσοκομείο)
 1 = ναι 0 = όχι

H Χρησιμοποιεί περισσότερα από 3 συνταγογραφούμενα φάρμακα την ημέρα
 0 = ναι 1 = όχι

Θ Έλκη κατάκλισης;
 0 = ναι 1 = όχι

I Πόσα πλήρη γεύματα τρώει ο ασθενής καθημερινά;
 0 = 1 γεύμα
 1 = 2 γεύματα
 2 = 3 γεύματα

ΙΑ Επιλεγμένοι δείκτες πρωτεϊνικής πρόσληψης
 • τουλάχιστον 1 μερίδα γαλακτοκομικών (γάλα, γιαούρτι, τυρί) ημερησίως ναι όχι
 • 2 ή περισσότερες μερίδες αυγού ή οσπρίων ανά εβδομάδα ναι όχι
 • κρέας, ψάρι, κοτόπουλο καθημερινά ναι όχι
 0.0 = εάν είναι 0 ή 1 ναι
 0.5 = εάν 2 ναι
 1.0 = εάν 3 ναι

ΙΒ Καταναλώνει 2 ή περισσότερες μερίδες φρούτων ή λαχανικών καθημερινά
 0 = όχι 1 = ναι

ΙΓ 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

ΙΔ Τρόπος στήσης
 0 = αδυναμία στήσης χωρίς βοήθεια
 1 = σπίζεται μόνος του με σχετική δυσκολία
 2 = σπίζεται μόνος του χωρίς δυσκολία

ΙΕ 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

ΙΣΤ Σε σχέση με άλλα συνομηλικά άτομα πως εκτιμά την κατάσταση της υγείας του;
 0.0 = όχι τόσο καλή
 0.5 = δε γνωρίζω
 1.0 = εξίσου καλή
 2.0 = καλύτερη

Z Περίμετρος βραχίονα σε cm του ασθενούς
 0.0 = ΠΒ<21
 0.5 = 21<ΠΒ<22
 1.0 = ΠΒ>22

H Περίμετρος γαστροκνημίας σε cm του ασθενούς
 0 = ΠΚ<31
 1 = ΠΚ>31

Σκορ Αξιολόγησης (max. 16 βαθμοί)

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 E, Vilera H, Abellan G, et al. Overview of MNA® - Its History and Challenges. J Nat Health Aging 2008; 10: 456-465.
 Rubenstein LZ, Hawker JO, Salive A, Guigoz Y, Velaz E. Screening for Undernutrition in Geriatric Practice: Developing the Short-Form Mini Nutritional Assessment (MNA-SF). J Gerontol 2001; 56A: M368-377.
 Guigoz Y. The Mini-Nutritional Assessment (MNA)®: Review of the Literature - What does it tell us? J Nat Health Aging 2008; 10: 496-497.
 © Société des Produits Nestlé, S.A., Vevey, Switzerland, Trademark Owners
 © Nestlé, 1994, Revision 2006. N67200 12/09 10M
 Για περισσότερες πληροφορίες: www.mna-elderly.com

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Γ. Πρωτόκολλο αξιολόγησης θρέψης NRS-2002

Step 1. Initial screening			
1	Is BMI <20,5kg/m ² ?	Yes	No
2	Has the patient lost weight within the last 3 months?	Yes	No
3	Has the patient had a reduced dietary intake in the last week?	Yes	No
4	Is the patient severely ill? (e.g. intensive therapy)	Yes	No
<p>Yes: If the answer is 'Yes' to any question, the screening in Table 2 is performed.</p> <p>No: If the answer is 'No' to all questions, the patient is re-screened at weekly intervals. If the patient e.g. is scheduled for a major operation, a preventive nutritional care plan is considered to avoid the associated risk status.</p>			
Step 2. Final screening			
Impaired nutritional status		Severity of disease (≈ increase in requirements)	
Absent	Normal nutritional status	Absent	Normal nutritional requirements
Score 0		Score 0	
Mild	Weight loss 45% in 3 months or Food intake below 50–75% of normal requirement in preceding week	Mild	Hip fracture. Chronic patients, in particular with acute complications: cirrhosis, COPD. Chronic hemodialysis, diabetes, oncology.
Score 1		Score 1	
Moderate	Weight loss 45% in 2 months or BMI 18.5 – 20.5 + impaired general condition or Food intake 25–60% of normal requirement in preceding week	Moderate	Major abdominal surgery. Stroke
Score 2		Score 2	Severe pneumonia. Hematologic malignancy.
Severe	Weight loss 45% in 1 month (415% in 3 months) or BMI <18.5 + impaired general condition or Food intake 0-25% of normal requirement in preceding week in preceding week.	Severe	Head injury. Bone marrow transplantation. Intensive care patients.
Score 3		Score 3	
Score:	+	Score:	= Total Score
Age	if ≥70 years: add 1 to total score above		= age-adjusted total score
<p>Score ≥3: the patient is nutritionally at-risk and a nutritional care plan is initiated</p> <p>Score <3: weekly rescreening of the patient. If the patient e.g. is scheduled for a major operation, a preventive nutritional care plan is considered to avoid the associated risk status.</p>			