



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



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**«Συγκριτική εκτίμηση της κατάστασης της θρέψης ασθενών με
νεοπλασματικά νοσήματα με τα European Palliative Care
Research Collaborative (EPCR) κριτήρια vs. των προσφάτων
προτεινόμενων κριτηρίων Global Leadership Initiative on
Malnutrition (GLIM)»**

Σωτήριος Παππάς

Νοσηλευτής Τ.Ε.

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Κύργιας Γεώργιος, Καθηγητής Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας, Ιατρική Σχολή
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Επιβλέπων Καθηγητής

Τόλια Μαρία, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ακτινοθεραπείας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου
Κρήτης, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Σαλούστρος Εμμανουήλ, Επίκουρος Καθηγητής Ογκολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Λάρισα, 2021



**UNIVERSITY OF THESSALY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
FACULTY OF MEDICINE
POSTGRADUATE STUDIES PROGRAM
NUTRITION IN HEALTH AND DISEASE**



«Comparative evaluation of the nutritional status of patients with neoplastic diseases with European Palliative Care Research Collaborative (EPCR) criteria vs the recently proposed Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM) criteria»

Περιεχόμενα:

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

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	12
1.1. Επίπτωση του καρκίνου.....	12
1.2. Επίπτωση του καρκίνου στην Ελλάδα	12
2. ΥΠΟΘΡΕΨΙΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ.....	14
2.1. Ορισμός.....	14
2.2. Επιπολασμός.....	14
2.3. Αιτιολογία υποθρεψίας σε ασθενείς με νεοπλασματικά νοσήματα	14
2.4. Συνέπειες υποθρεψίας στους ογκολογικούς ασθενείς.....	15
3. ΚΑΡΚΙΝΙΚΗ ΚΑΧΕΞΙΑ.....	15
3.1. Ορισμός - Επιπολασμός.....	15
3.2. Παθοφυσιολογία	16
3.2.1. Αρνητικό ισοζύγιο ενέργειας	17
3.2.2. Κυτοκίνες	18
3.2.3. Ανορεξία.....	19
3.2.4. Συστηματική φλεγμονή.....	20
3.2.5. Έκπτωση μυϊκής μάζας.....	20
3.3. Αντιμετώπιση καρκινικής καχεξίας.....	21
3.4. Επιπτώσεις καρκινικής καχεξίας.....	23

4. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΡΚΙΝΙΚΗΣ ΚΑΧΕΞΙΑΣ ΚΑΙ ΔΥΣΘΡΕΨΙΑΣ ΜΕΣΩ ΔΙΕΘΝΩΝ ΚΡΙΤΗΡΙΩΝ	
4.1. EPCR κριτήρια.....	24
4.2. GLIM κριτήρια.....	26

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

5. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....	30
5.1. Σκοπός.....	30
5.2. Πληθυσμός - Δείγμα μελέτης.....	30
5.3. Μέθοδος συλλογής δεδομένων.....	31
5.3.1. Δημογραφικά στοιχεία- Ατομικό ιστορικό.....	31
5.3.2. Ανθρωπομετρικές μετρήσεις.....	31
5.3.3. Δείκτες φλεγμονής.....	33
5.3.4. Μέθοδοι αξιολόγησης κατάστασης θρέψης.....	33
5.3.5. Μέθοδοι αξιολόγησης λειτουργικής κατάστασης.....	35
6. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.....	36
7. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	37
8. ΣΥΖΗΤΗΣΗ - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	47
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	49
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ.....	55
Παράρτημα 1 (Δημογραφικά στοιχεία).....	55
Παράρτημα 2 (Ανθρωπομετρικά δεδομένα).....	56
Παράρτημα 3 (Βιοχημικοί δείκτες).....	56
Παράρτημα 4 (MNA - Mini Nutritional Assessment).....	57
Παράρτημα 5 (ESAS - Edmonton Symptom Assessment Scale).....	58
Παράρτημα 6 (ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group).....	58

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με την ολοκλήρωση της παρούσας εργασίας ολοκληρώνεται ο κύκλος στο πρόγραμμα μεταπτυχιακών σπουδών «Η διατροφή στην υγεία και στη νόσο» του τμήματος Ιατρικής Λάρισας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Αισθάνομαι την ανάγκη να ευχαριστήσω:

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

Τον Επιβλέποντα της παρούσας μελέτης, Καθηγητή Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας κ. Κύργια Γεώργιο, του τμήματος Ιατρικής Λάρισας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας για την συνεργασία και την πολύτιμη βοήθειά του.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω τον ιατρό παθολόγο - ογκολόγο PhD κ. Γκιουλμπασάνη Ιωάννη, για τις γνώσεις που μου προσέφερε και την πολύτιμη καθοδήγησή του καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης.

Τον διαιτολόγο - διατροφολόγο MSc, επιστημονικό συνεργάτη Πανεπιστημίου Θεσσαλίας κ. Μιγδάνη Ιωάννη, για τη άψογη συνεργασία, στήριξη και βοήθεια στη συλλογή και στατιστική επεξεργασία των δεδομένων, καθώς επίσης και την αμέριστη βοήθεια σε όλο το χρονικό διάστημα που απαιτήθηκε για να ολοκληρωθεί το παρόν πόνημα.

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.

Σας ευχαριστώ όλους θερμά

Με εκτίμηση

Παππάς Σωτήριος

ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ

AgRP: Agouti related peptide

ASPEN: American Society for Parenteral and Enteral Nutrition

APAQ: Athens Physical Activity Questionnaire

APR: Acute Phase Reactant proteins

BAT: Brown Adipose Tissue

BIA: Bioelectric Impedance Analysis

BMI: Body mass index

CART: Cocaine and amphetamine-regulated transcript

CRF: Corticotropin Releasing Factor

CRP: C-reactive protein

CT: Computed Tomography, Αξονική - υπολογιστική τομογραφία

DEXA: Dual Energy X-ray Imaging

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group questionnaire

EPCR: European Palliative Care Research Collaborative

ESAS: Edmonton Symptom Assessment Scale

ESPEN: European Society for clinical nutrition and metabolism

FFMI: Free Fat Mass Index

GLIM: Global Leadership Initiative on Malnutrition

GPS: Glasgow Prognostic Score

HGS: Hand Grip Strength

IFN - γ : Ιντερφερόνη - γ

IL-1: Ιντερλευκίνη - 1

IL-6: Ιντερλευκίνη - 6

LSMI: Lumbar Skeletal Muscle Index

mGPS: modified Glasgow Prognostic Score

MNA: Mini Nutritional Assessment

MRI: Magnetic resonance imaging

NPY: Νευροπεπτιδίο Υ

NRS: Nutritional Risk Screening

POMC: Pro- opiomelanocortin

PGE: Prostaglandin

REE: Resting Energy Expenditure

SD: Std. Deviation – Απόκλιση

SMI: Skeletal Muscle Index

SPG-SGA: Scored Patient Generated-Subjective Global Assessment

SPPB: Short Physical Performance Battery

STAT3: Signal transducer and activator of transcription 3

TNF- α : tumor necrosis factor-alpha (παράγοντα νέκρωσης όγκου)

TUG Test: Timed up and go test

UCP: Uncoupling proteins

ΔΜΣ: Δείκτης Μάζας Σώματος

ΚΝΣ: Κεντρικού Νευρικού Συστήματος

ΜΣΑΦ: Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα

ΣΒ: Σωματικό Βάρος

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Οι ασθενείς με μεταστατικά νεοπλασματικά νοσήματα παρουσιάζουν συχνά απώλεια βάρους και μυϊκής μάζας, στα πλαίσια του συνδρόμου της καρκινικής καχεξίας και δυσθρεψίας, με συνέπεια τη μειωμένη ανταπόκριση στη θεραπεία, τη χαμηλή ποιότητα ζωής και τη μειωμένη συνολική επιβίωση.

Σκοπός: Το 2018, ο οργανισμός Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM) σχεδίασε νέα κριτήρια για τη διάγνωση της δυσθρεψίας. Στόχος της παρούσας μελέτης ήταν η εφαρμογή των νέων αυτών κριτηρίων σε νεοδιαγνωσμένους νεοπλασματικούς ασθενείς και η σύγκρισή τους με τα κριτήρια διάγνωσης καρκινικής καχεξίας του οργανισμού European Palliative Care Research Collaborative (EPCR) τα οποία έχουν δημοσιευθεί από τον Fearon και τους συνεργάτες του το 2011.

Μεθοδολογία: Ασθενείς με μεταστατικά νεοπλασματικά νοσήματα, ηλικίας άνω των 18 ετών που επρόκειτο να υποβληθούν σε συστηματική θεραπεία πρώτης γραμμής, συμπεριλήφθησαν στη μελέτη. Για την διάγνωση της καρκινικής καχεξίας χρησιμοποιήθηκε είτε η απώλεια βάρους > 5% τους τελευταίους έξι μήνες, είτε ο δείκτης μάζας σώματος (Δ.Μ.Σ.) < 20kg/m² σε συνδυασμό με απώλεια βάρους > 2%, είτε η απώλεια βάρους > 2% σε συνδυασμό με μειωμένη μυϊκή μάζα. Η μυϊκή μάζα αξιολογήθηκε μέσω ανάλυσης αξονικής τομογραφίας στον 3ο οσφυϊκό σπόνδυλο Lumbar Skeletal Muscle Index (LSMI). Για την αξιολόγηση της δυσθρεψίας χρησιμοποιήθηκε ο συνδυασμός ενός εκ των φαινοτυπικών κριτηρίων (απώλεια βάρους, χαμηλός Δ.Μ.Σ. ή μειωμένη μυϊκή μάζα), με ένα από τα αιτιολογικά κριτήρια [μειωμένη διατροφική πρόσληψη ή συστηματική φλεγμονή μέσω της C – αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP)] . Η μειωμένη διατροφική πρόσληψη αξιολογήθηκε μέσω ειδικών ερωτηματολογίων κατάστασης θρέψης Mini Nutritional Assessment (MNA) και συμπτωματολογίας Edmonton Symptom Assessment Scale (ESAS).

Αποτελέσματα: Συνολικά αξιολογήθηκαν 54 ασθενείς. Η πλειοψηφία των ασθενών που αξιολογήθηκαν, ήταν άνδρες (68,5%), με μέση ηλικία 72.6 έτη (με εύρος 47 – 89 έτη). Το 75,9% των ασθενών (n =41) διαγνώστηκαν ως καχεκτικοί σύμφωνα με τα κριτήρια EPCR, και 92,6% (n =50) αξιολογήθηκαν ως δυσθρεπτικοί σύμφωνα με τα κριτήρια GLIM. Τα κριτήρια δυσθρεψίας GLIM ανίχνευσαν τους καχεκτικούς ασθενείς με 97,6% ευαισθησία και 23,1% ειδικότητα εμφανίζοντας σχετικά χαμηλή δύναμη συμφωνίας (Cohen’s k= 0.270, p = 0.01) με τα κριτήρια καχεξίας EPCR.

Συμπεράσματα: Ο επιπολασμός της δυσθρεψίας και της καχεξίας είναι υψηλός στη συγκεκριμένη κατηγορία ασθενών ήδη κατά τη διάγνωση της νόσου. Τα νέα κριτήρια GLIM ήταν ικανά να ανιχνεύσουν τους καχεκτικούς ασθενείς στο συγκεκριμένο δείγμα, αν και η ευαισθησία τους μεταξύ των δύο κριτηρίων ήταν σχετικά χαμηλή.

Λέξεις κλειδιά: Καρκινική καχεξία, διατροφική αξιολόγηση, GLIM, EPCR κριτήρια, σαρκοπενία.

ABSTRACT

Introduction: Patients with metastatic tumors often experience weight loss (accompanied by muscle depletion) in the context of cancer cachexia and malnutrition syndrome, resulting in reduced response to treatment, decreased quality of life and poor overall survival.

Purpose: In 2018, the organization Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM) designed new criteria for the diagnosis of malnutrition. The aim of this study was to apply these new criteria in a sample of newly diagnosed cancer patients and to compare them with the European Palliative Care Research Collaborative (EPCR) criteria for the diagnosis of cachexia, that were published by Fearon et al., in 2011.

Methodology: Patients > 18 years with metastatic primaries of any site, referred for induction/first line therapy were eligible. Cancer cachexia was defined as unintentional weight loss > 5% over the past six months, or body mass index (BMI) < 20kg / m² and any degree of weight loss > 2%, or any degree of weight loss > 2% and low muscle mass. Muscle mass was defined from computed tomography analysis in the 3rd lumbar vertebra using Slice-O-Matic V4.3 software to determine Lumbar Skeletal Muscle Index (LSMI). Malnutrition was diagnosed by the assessment of one of the phenotypic criteria (weight loss, low BMI or reduced muscle mass), in combination with one of the etiologic criteria [reduced dietary intake or systemic inflammation via C-reactive protein (CRP)]. Reduced dietary intake was assessed using malnutrition and symptoms questionnaires, Mini Nutritional Assessment (MNA) and Edmonton Symptom Assessment Scale (ESAS) respectively.

Results: In total 54 patients were evaluated (68.5%, men) with median age 72.6 (range: 47-89 years). 75.9% of patients (n = 41) were diagnosed as cachectic according to EPCR criteria, and 92.6% (n = 50) were assessed as malnourished according to GLIM criteria. GLIM criteria detected cachectic patients with 97.6% sensitivity and 23.1% specificity showing low strength of agreement (Cohen's k = 0.270, p = 0.01) with the EPCR criteria.

Conclusions: The prevalence of malnutrition and cachexia is high in this group of cancer patients already at the time of diagnosis. New GLIM criteria for malnutrition were able to detect cachectic patients, in this sample of cancer patients, however the sensitivity between the two criteria was relatively low.

Keywords: Cancer cachexia, nutritional evaluation, GLIM, EPCR criteria, sarcopenia

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ένα από τα βασικά συμπτώματα των ασθενών με μη ιάσιμα νεοπλασματικά νοσήματα είναι η επιδείνωση της θρεπτικής τους κατάστασης, η οποία εκδηλώνεται συνήθως με απώλεια βάρους και μπορεί να είναι εμφανής, ήδη κατά τη διάγνωση της νόσου^[1].

Απαραίτητη προϋπόθεση για την αποτελεσματική αντιμετώπιση της δυσθρεψίας είναι η πρόωμη ανίχνευση του συνδρόμου και των λειτουργικών διαταραχών που αυτό συνεπάγεται. Θεραπευτικοί στόχοι θα πρέπει να αποτελούν η αποκατάσταση του ημερήσιου πρωτεϊνο-θερμιδικού ισοζυγίου, η μείωση της συστηματικής φλεγμονής και η βελτίωση της λειτουργικότητας.

Η προαναφερόμενη απώλεια βάρους οφείλεται τόσο στην απώλεια λίπους, αλλά και στην απώλεια μυϊκής μάζας και σχετίζεται όχι μόνο με μειωμένη πρόσληψη τροφής (που παρατηρείται και στον απλό υποσιτισμό), αλλά και με επιπρόσθετες μεταβολικές διαταραχές που οφείλονται στην υπερπαραγωγή κυττοκινών ή/και σε διαταραχή ορμονικών σημάτων. Οι διαταραχές αυτές έχουν ως αποτέλεσμα την αύξηση του μεταβολικού ρυθμού ηρεμίας (Resting Energy Expenditure – REE), την αντίσταση στην ινσουλίνη, την παραγωγή συστηματικής φλεγμονής, την ενεργοποίηση απρόσφορων βιοχημικών κύκλων κλπ^[2]. Οι διαταραχές της θρέψης είναι δυνατόν να επιδεινώνονται περαιτέρω λόγω και της τοξικότητας της αντινεοπλασματικής θεραπείας (χημειοθεραπείας). Η συχνότητα της υποθρεψίας - καχεξίας κυμαίνεται από 40% κατά τη διάγνωση της νόσου και φτάνει και το 80% σε ασθενείς τελικού σταδίου. Η καρκινική καχεξία έχει συσχετισθεί με αυξημένη νοσηρότητα, τοξικότητα στη θεραπεία, μειωμένη λειτουργικότητα και έκπτωση της ποιότητας της ζωής, καθώς και με αυξημένη θνησιμότητα^[3]. Η καρκινική καχεξία αποτελεί ένα πολυπαραγοντικό σύνδρομο και η διάγνωση της απαιτεί εκτενή αξιολόγηση, η οποία θα πρέπει να διερευνά τέσσερις βασικούς τομείς:

A. Πρόσληψη τροφής. Η διατροφική πρόσληψη και ιδιαίτερα η πρόσληψη πρωτεϊνών θα πρέπει να αξιολογείται συχνά μέσω ερωτηματολογίων από τα οποία μπορεί να εκτιμηθεί και η όρεξη του ασθενούς. Επιπλέον, ο ίδιος ο ασθενής μπορεί να αναφέρει τυχόν αλλαγές στην όρεξη και τη διατροφική του πρόσληψη σε σύγκριση με το προ νόσου διάστημα^[3].

B. Παρουσία συστηματικής φλεγμονής/καταβολισμού. Ο πιο κοινά αποδεκτός δείκτης συστηματικής φλεγμονής είναι η C αντιδρώσα πρωτεΐνη ορού (C-reactive protein, CRP) και ο δείκτης Glasgow Prognostic Score (GPS), ο οποίος συνδυάζει CRP και επίπεδα αλβουμίνης στον ορό και η τροποποιημένη του μορφή, ο δείκτης modified Glasgow Prognostic Score (mGPS) που έχει δείξει καλύτερη προγνωστική αξία^[4].

C. Μυϊκή μάζα και δύναμη. Η εκτίμηση της σύστασης σώματος γίνεται με μεθόδους όπως η ανθρωπομετρία (μυϊκή επιφάνεια μέσου βραχιόνιου), η βιοηλεκτρική εμπέδηση (bioimpedance analysis, BIA) η απορροφησιομετρία ακτίνων X διπλής ενέργειας (dual energy x-ray imaging, DEXA)

που αποτελεί το gold-standard, αλλά και με νέες μεθόδους όπως είναι η αξονική/μαγνητική τομογραφία μέσω ανάλυσης με ειδικά λογισμικά (π.χ. Slice-O-Matic, Tomovision®)^[5]. Για την εκτίμηση της μυϊκής δύναμης χρησιμοποιείται συχνότερα η δυναμομετρία των άνω άκρων με μέτρηση της δύναμης της χειρολαβής (hand-grip strength)^[6].

D. Λειτουργική κατάσταση (Performance Status). Η σχετική αξιολόγηση πραγματοποιείται με ερωτηματολόγια αυτό-αναφοράς (π.χ. Eastern Cooperative Oncology Group questionnaire – ECOG-PS), με κλίμακες ή δοκιμασίες αξιολόγησης της κινητικότητας^[7].

Εναλλακτικά, η διατροφική κατάσταση των ασθενών θα μπορούσε να εκτιμηθεί μέσω πρωτοκόλλων διαλογής (screening tools) όπως το Mini Nutritional Assessment (MNA) που αποτυπώνουν τις ενεργειακές αποθήκες, τη διαιτητική πρόσληψη και – εν μέρη – και την καθημερινή λειτουργικότητα των ασθενών. Το συγκεκριμένο ερωτηματολόγιο περιλαμβάνει τέσσερις υποκατηγορίες στοιχείων, που είναι τα ανθρωπομετρικά δεδομένα, η διατροφική αξιολόγηση, η υποκειμενική αξιολόγηση και μια συνολική εκτίμηση του ατόμου. Σύμφωνα, με το σύστημα βαθμολόγησης του ερωτηματολογίου υπολογίζεται ο δείκτης θρέψης του ατόμου^[8]. Στην Παγκόσμια κοινότητα, κατά καιρούς, έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορα κριτήρια διάγνωσης της δυσθρεψίας όπως π.χ. του οργανισμού European Society for clinical nutrition and metabolism (ESPEN)^[9] και του οργανισμού American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN)^[10], καθώς και άλλων οργανισμών, χωρίς όμως να έχουν γίνει ευρέως αποδεκτά. Παρά, το γεγονός ότι η υποθρεψία προκαλεί αύξηση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας σε πολλές ομάδες ασθενών, υπάρχει έλλειψη θεμελιωδών διαγνωστικών κριτηρίων δυσθρεψίας που να είναι γενικώς αποδεκτά για εφαρμογή στην κλινική πράξη. Τα νέα κριτήρια GLIM επιχειρούν να συνδυάσουν διάφορους παράγοντες (ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά - πρόσληψη τροφής - απορρόφηση - σοβαρότητα νόσου - φλεγμονή κ.λπ.) ώστε να βελτιώσουν τα ήδη υπάρχοντα διαγνωστικά κριτήρια και να προτείνουν νέα διαγνωστικά κριτήρια Παγκοσμίως αποδεκτά για ευρεία εφαρμογή στο κλινική πράξη^[11].

Με την προτεινόμενη μελέτη θα διερευνηθεί ο επιπολασμός της καρκινικής καχεξίας και της δυσθρεψίας όπως αυτές αποτυπώνονται από τα κριτήρια EPCR και GLIM αντίστοιχα, σε νεοδιαγνωσμένους με μεταστατικά νοσήματα ογκολογικούς ασθενείς, πριν αυτοί υποβληθούν σε συστηματική χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής. Επίσης, θα διερευνηθεί η συμφωνία μεταξύ των δύο κριτηρίων στη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών.

Η διερεύνηση της παραπάνω σχέσης θεωρείται σημαντική δεδομένου του σχεδιασμού των νέων Παγκόσμιων κριτηρίων διάγνωσης δυσθρεψίας (GLIM criteria) και λόγω της έλλειψης βιβλιογραφικών μελετών για το εάν αυτά τα κριτήρια μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε ογκολογικούς ασθενείς για την έγκαιρη και αποτελεσματική διάγνωση της δυσθρεψίας.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος είναι μια γενετική διαταραχή, προκαλούμενη από μεταλλάξεις του γονιδίου ενός κυττάρου, που (στο μεγαλύτερο ποσοστό τους) εμφανίζονται αυτόματα ή προκαλούνται από περιβαλλοντικά ερεθίσματα. Σε όλους τους τύπους καρκίνου, κάποια από τα κύτταρα του σώματος τα οποία έχουν μεταλλαχθεί, αρχίζουν να διαιρούνται χωρίς να σταματούν και να εξαπλώνονται, με αποτέλεσμα τον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό και τη δημιουργία όγκων στους περιβάλλοντες ιστούς. Ο καρκίνος μπορεί να ξεκινήσει σχεδόν οπουδήποτε στο ανθρώπινο σώμα, το οποίο αποτελείται από τρισεκατομμύρια κύτταρα^[12].

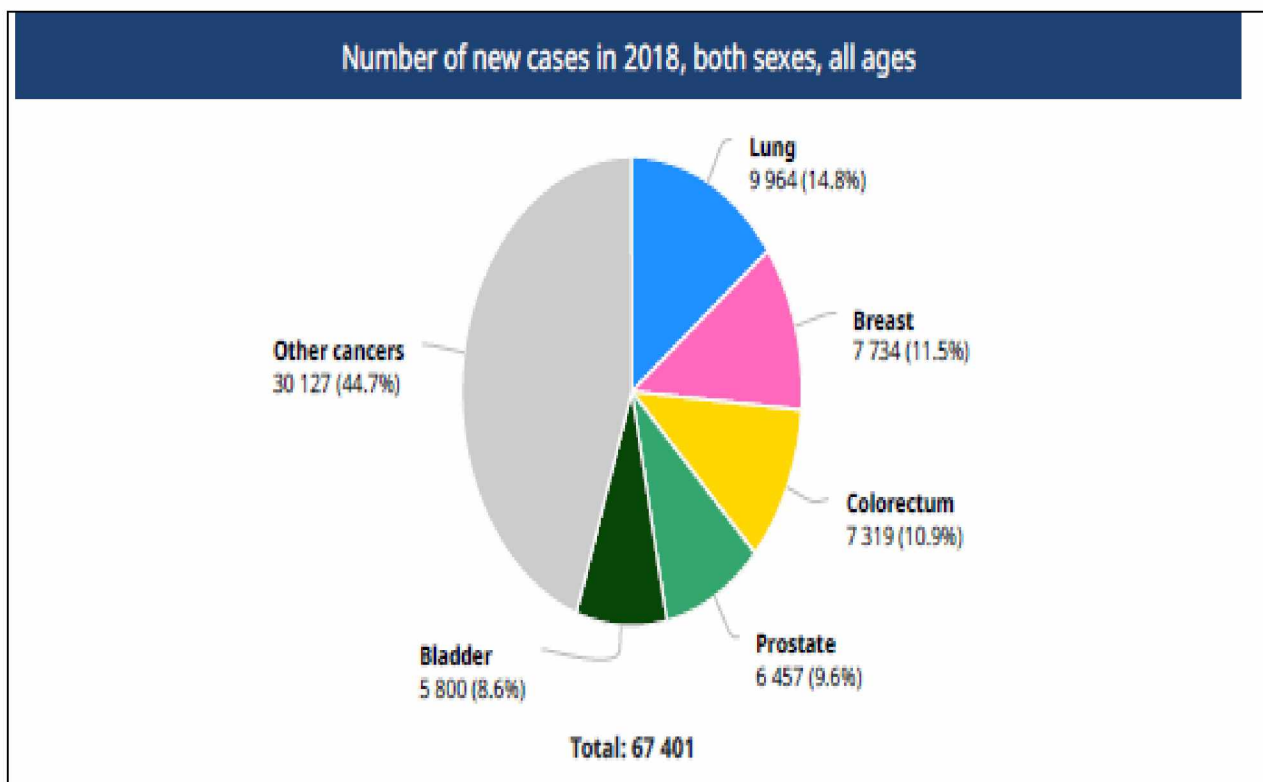
Οι καρκινικοί όγκοι είναι κακοήθεις, πράγμα που σημαίνει ότι μπορούν να εξαπλωθούν ή να εισβάλουν στους κοντινούς ιστούς. Επιπλέον, καθώς αυτοί οι όγκοι αναπτύσσονται, ορισμένα καρκινικά κύτταρα μπορούν να μεταφερθούν σε απομακρυσμένα μέρη του σώματος μέσω του αίματος ή του λεμφικού συστήματος και να σχηματίσουν νέους όγκους μακριά από τον αρχικό όγκο. Το στάδιο αυτό, κατά το οποίο καρκινικά κύτταρα μεταφέρονται από τον πρωτοπαθή όγκο σε άλλα σημεία του σώματος, ονομάζεται μετάσταση^[13].

1.1 Επίπτωση του καρκίνου

Ο καρκίνος αποτελεί, παγκοσμίως, την 2η αιτία θανάτου. Ενδεικτικά, το 2018 παρατηρήθηκαν, παγκοσμίως, πάνω από 18 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις. Οι θάνατοι για το ίδιο έτος που καταγράφηκαν εξαιτίας του καρκίνου, ξεπερνούν τα 9,5 εκατομμύρια^[14]. Την υψηλότερη επίπτωση στην Ευρώπη έχουν: ο καρκίνος του μαστού, του παχέος εντέρου, του πνεύμονα (με τη μεγαλύτερη θνητότητα), του προστάτη, της ουροδόχου κύστης, του στομάχου (υψηλή θνητότητα), του παγκρέατος και του εγκεφάλου^[15].

1.2. Επίπτωση του καρκίνου στην Ελλάδα

Στην Ελλάδα, τα νέα κρούσματα για το 2018, ήταν 67.401 και υπήρξαν 33.288 θάνατοι και για τα δύο φύλα. Στην Ελλάδα, ο καρκίνος του πνεύμονα αποτελεί την πιο συχνή εστία καρκίνου για τους άντρες και του μαστού για τις γυναίκες. Ακολουθούν ο καρκίνος του προστάτη και της ουροδόχου κύστεως για τον αντρικό πληθυσμό και του εντέρου και της μήτρας για τον γυναικείο πληθυσμό αντίστοιχα^[16]. (Εικόνα 1, Πίνακας 1)



Εικόνα 1. Νέα περιστατικά καρκίνου στην Ελλάδα για το 2018 (Ανατύπωση από: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/300-greece-fact-sheets>)

Summary statistic 2018

	Males	Females	Both sexes
Population	5 483 157	5 659 001	11 142 158
Number of new cancer cases	38 933	28 468	67 401
Age-standardized incidence rate (World)	331.9	238.3	279.8
Risk of developing cancer before the age of 75 years (%)	33.10	22.76	27.71
Number of cancer deaths	20 462	12 826	33 288
Age-standardized mortality rate (World)	148.7	76.7	109.7
Risk of dying from cancer before the age of 75 years (%)	15.55	7.83	11.54
5-year prevalent cases	96 132	84 739	180 871
Top 5 most frequent cancers excluding non-melanoma skin cancer (ranked by cases)	Lung Prostate Bladder Colorectum Kidney	Breast Colorectum Corpus uteri Lung Thyroid	Lung Breast Colorectum Prostate Bladder

Πίνακας 1. Σύνοψη νέων περιστατικών καρκίνου στην Ελλάδα (Ανατύπωση από: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/300-greece-fact-sheets>)

2. ΥΠΟΘΡΕΨΙΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

2.1. Ορισμός

Η υποθρεψία ορίζεται ως μία κατάσταση διατροφικής ανισορροπίας και παρατηρείται συχνά σε ασθενείς με νεοπλασματικά νοσήματα^[17], σχετίζεται δε με μειωμένη ανταπόκριση στη θεραπεία, χαμηλή ποιότητα ζωής και μειωμένο προσδόκιμο επιβίωσης^[18]. Χαρακτηρίζεται από έλλειψη ενέργειας, πρωτεΐνης και άλλων θρεπτικών συστατικών, η οποία μπορεί να οφείλεται σε μειωμένη πρόσληψη τροφής ή/και μειωμένη απορρόφηση. Μεγάλο ποσοστό ασθενών αναφέρει συμπτώματα που οφείλονται τόσο στη νόσο, όσο και στην τοξικότητα της νεοπλασματικής θεραπείας, όπως δυσφαγία (δυσκολία κατάποσης, οδυνοφαγία), ναυτία, ξηροστομία, στοματίτιδα, βλεννογονίτιδα, διαταραχές γεύσης και όσφρησης^[18].

2.2. Επιπολασμός υποθρεψίας

Οι ασθενείς με μεταστατικά, παρουσιάζουν συχνά απώλεια βάρους με συνοδό απώλεια μυϊκής μάζας με συνέπεια τη μειωμένη ανταπόκριση στη θεραπεία, τη χαμηλή ποιότητα ζωής και τη μείωση του χρόνου επιβίωσης. Τα ποσοστά εμφάνισης υποθρεψίας στους ασθενείς με νεοπλασματικά νοσήματα κυμαίνονται μεταξύ 40% - 80% ανάλογα με το στάδιο και την εντόπιση της νόσου^[19]. Μελέτη των Ryan AM et al, σε ένα δείγμα 8160 ασθενών που εμφάνισαν διαφορετικούς τύπους νεοπλασματικών ασθενειών, ανιχνεύθηκε ότι ασθενείς με σταθερό βάρος και με BMI>25 kg/m² εμφάνισαν μεγαλύτερα ποσοστά επιβίωσης, σε σχέση με την περίπτωση όπου παρατηρήθηκε απώλεια βάρους και μειωμένη τιμή του ΔΜΣ^[20].

2.3. Αιτιολογία υποθρεψίας σε ασθενείς με νεοπλασματικά νοσήματα

Για αρκετά άτομα με νεοπλασματικές ασθένειες, η διατήρηση του φυσιολογικού σωματικού τους βάρους είναι σχεδόν αδύνατη, εξαιτίας της υποθρεψίας που συνοδεύει τη νόσο. Ενδεικτικά, οι παρακάτω παράγοντες μπορούν να την προκαλέσουν:

- Πρωτοπαθής εντόπιση (όγκοι κεφαλής, τραχήλου, γαστρεντερικού συστήματος)
- Οι χειρουργικές επεμβάσεις και οι αντινεοπλασματικές θεραπείες μπορούν να αυξήσουν την ενέργεια και τις πρωτεϊνικές ανάγκες του σώματος
- Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από τη θεραπεία του καρκίνου - για παράδειγμα, η ναυτία, ο έμετος, αλλαγές στην οσμή και στη γεύση του φαγητού, η δυσκοιλιότητα και η διάρροια μπορεί να δυσχεράνουν την απορρόφηση των θρεπτικών συστατικών των τροφών.

- Το άγχος, η κατάθλιψη, η αδιαθεσία και ο διαβήτης, μπορεί να επηρεάσει τη διατροφική πρόσληψη.
- Η κοινωνικοοικονομική κατάσταση του ασθενούς^[21]

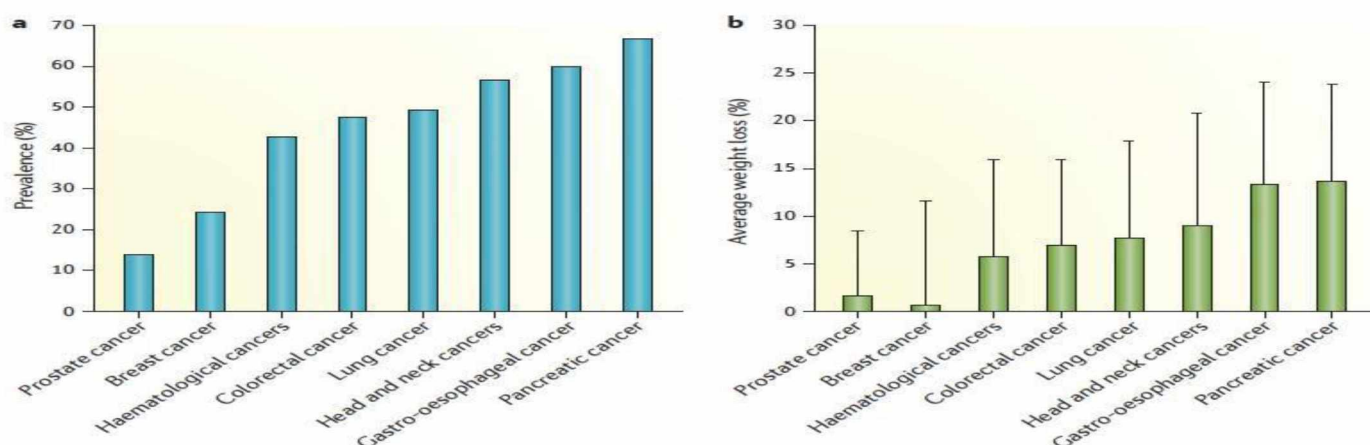
2.4. Συνέπειες υποθρεψίας στους ογκολογικούς ασθενείς

Η υποθρεψία σε ασθενείς με καρκίνο επηρεάζει τη λειτουργία και την αποκατάσταση του ανθρώπινου οργανισμού. Μπορεί να επηρεάσει την μυϊκή λειτουργία, αφού προκαλεί μείωση της μυϊκής μάζας (σαρκοπενία), γεγονός που αποδεικνύει την μειωμένη πρόσληψη θρεπτικών στοιχείων. Επίσης, επηρεάζει την καρδιοαναπνευστική λειτουργία η οποία έχει αντίστοιχη επίδραση στη νεφρική και καρδιακή λειτουργία. Ακόμη, μπορεί να επηρεάσει τη γαστρεντερική λειτουργία (δυσκοιλιότητα, διάρροια), καθώς και το ανοσοποιητικό σύστημα με συνέπεια την αύξηση του κινδύνου λοιμώξεων και την αργή επουλώση τραυμάτων. Τέλος, μπορεί έχει επιπτώσεις και στην ψυχική υγεία του ασθενή, οδηγώντας σε καταστάσεις όπως κατάθλιψη, άγχος, απάθεια, εγκατάλειψη από κάθε προσπάθεια ίασης^[22].

3. ΚΑΡΚΙΝΙΚΗ ΚΑΧΕΞΙΑ

3.1.Ορισμός - Επιπολασμός

Η καχεξία του καρκίνου ορίζεται ως ένα πολυπαραγοντικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από συνεχή απώλεια μυϊκού ιστού (με ή χωρίς απώλεια λιπώδους ιστού) που δεν είναι εφικτό να αναστραφεί μέσω συμβατικής διατροφικής αναπλήρωσης και οδηγεί σε προοδευτική απώλεια βάρους και έκπτωση της λειτουργικότητας^[23]. Το σύνδρομο της καχεξίας σχετίζεται κυρίως με όγκους του παγκρέατος, του οισοφάγου, του στομάχου, του πνεύμονα, του ήπατος και του εντέρου. (Εικόνα 2) Αυτή η ομάδα κακοηθειών είναι υπεύθυνη για το ήμισυ του συνόλου των θανάτων από καρκίνο παγκοσμίως^[24]. Εκτιμάται ότι το 40 – 80% όλων των ασθενών με καρκίνο τελικά αναπτύσσουν ένα σύνδρομο καχεξίας^[25], το οποίο και είναι υπεύθυνο για το θάνατο τουλάχιστον του 20% των ογκολογικών ασθενών^[20].

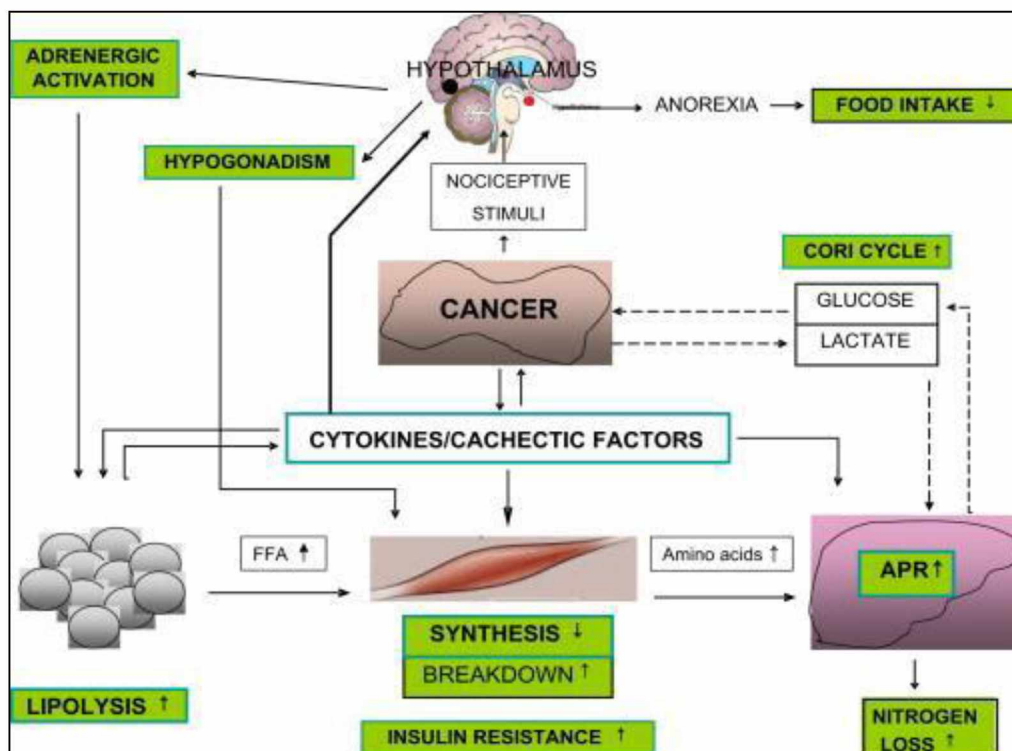


Εικόνα 2. Ποσοστά καχεξίας στον καρκίνο (Ανατύπωση από: Baracos VE, Martin L, Korc M, Guttridge DC, Fearon KCH. Cancer-associated cachexia. Nature Reviews Disease Primers 2018 Jan 18:4)

3.2. Παθοφυσιολογία

Η παθοφυσιολογία της καρκινικής καχεξίας χαρακτηρίζεται από αρνητικό πρωτεϊνικό και ενεργειακό ισοζύγιο, που προκαλείται από το συνδυασμό μειωμένης πρόσληψης τροφής και διαταραχών του μεταβολισμού. Η μειωμένη πρόσληψη τροφής προκαλείται από ανορεξία και μπορεί να συνδυαστεί με δευτερογενή συμπτώματα (διάρροιες, έμετοι, στοματίτιδες, άγχος, κατάθλιψη). Οι διαταραχές μεταβολισμού (πρωτεϊνών, υδατανθράκων και λιπών), προκαλούνται από την ύπαρξη συστηματικής φλεγμονής και καταβολικών παραγόντων που μπορούν να δράσουν διαμέσου του ΚΝΣ (κεντρικού νευρικού συστήματος)^[26].

Η νεοπλασία συνδέεται με την ενεργοποίηση προ-φλεγμονωδών 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^[27]. (Εικόνα 3)



Εικόνα 3. Παθοφυσιολογία καρκινικής καχεξίας (Ανατύπωση από: Fearon KCH, Glass DJ, Guttridge DC. Cancer cachexia: Mediators, signaling, and metabolic pathways. Cell Metabolism. 2012 August; 16(2): p. 153-166)

3.2.1. Αρνητικό ισοζύγιο ενέργειας

Στους περισσότερους ανθρώπους το σωματικό βάρος διατηρείται σταθερό λόγω της ισορροπίας στο ενεργειακό ισοζύγιο, δηλαδή όταν η πρόσληψη ενέργειας είναι ίση με την ενεργειακή δαπάνη^[28]. Η ενεργειακή δαπάνη ηρεμίας (REE- resting energy expenditure) αυξάνεται στην καρκινική καχεξία, και αποτελεί περίπου το 70% των συνολικών ημερήσιων ενεργειακών αναγκών σε κατάσταση ηρεμίας^[26]. Βιοχημικοί κύκλοι προκαλούν αυτήν την αύξηση, όπως για παράδειγμα ο κύκλος του Cori. Ο όγκος προάγει την παραγωγή γαλακτικού οξέος που οδηγεί στη μετατροπή του σε πυροσταφυλικό και στη συνέχεια σε γλυκόζη στο ήπαρ, μια διαδικασία με υψηλή κατανάλωση ενέργειας^[29].

Σε ασθενείς με νεοπλασματικά νοσήματα η αυξημένη θερμογένεση στο φαιό λιπώδη ιστό BAT - Brown Adipose Tissue (που ελέγχει τόσο τη θερμοκρασία του σώματος, όσο και την ενεργειακή ισορροπία) ή στους σκελετικούς μύες προκαλεί αύξηση της REE^[30]. Η παρουσία πρωτεϊνών UCP - uncoupling proteins είναι αυτή που προκαλεί τη θερμογενετική δράση του BAT και των σκελετικών μυών και σχετίζονται με τη ρύθμιση της συγκέντρωσης πρωτονίων στα μιτοχόνδρια και την παραγωγή ενεργών μορφών οξυγόνου. Υπάρχουν τρία είδη ασύζευκτων πρωτεϊνών, εκ των

οποίων η UCP 1 και η UCP 3 μπορούν να έχουν σημαντικό ρόλο στην ενεργειακή ισορροπία και τον μεταβολισμό των λιπιδίων^[31].

3.2.2. Κυτοκίνες

Οι κυτοκίνες είναι μόρια πρωτεϊνών που απελευθερώνονται από τα λεμφοκύτταρα στην κυκλοφορία και μεταφέρονται στον εγκέφαλο μέσω του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, αλληλεπιδρούν με την ενδογενή επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων του εγκεφάλου και προκαλούν την απελευθέρωση ουσιών που επηρεάζουν την όρεξη. Πολλές κυτοκίνες, όπως του παράγοντα νέκρωσης όγκου (TNF-α), της ιντερλευκίνης-1 (IL-1), της IL-6 και της ιντερφερόνης-γ (IFN-γ), έχουν θεωρηθεί ότι παίζουν ρόλο στην εμφάνιση της καρκινικής καχεξίας^[32]. Οι υποδοχείς του TNF-α και της IL-1, βρίσκονται στις υποθαλαμικές περιοχές του εγκεφάλου και είναι αυτές οι οποίες ρυθμίζουν την πρόσληψη της τροφής. Η ανορεξία που προκύπτει, τόσο από τον TNF-α, όσο και από την IL-6 μπορεί να αποκλειστεί από τους αναστολείς της κυκλοοξυγενάσης, υποδηλώνοντας ότι μια προσταγλανδίνη, όπως η Prostaglandin (PGE2), μπορεί να είναι ο άμεσος μεσολαβητής της καταστολής της όρεξης^[33]. Το γεγονός αυτό, ότι ο TNF-α οδηγεί στη καχεξία, αποδεικνύεται όταν γίνεται ενδοπεριτοναϊκή έγχυση ενός διαλυτού ανασυνδυασμένου ανταγωνιστή ανθρώπινου TNF-υποδοχέα, παρατηρήθηκε ότι βελτίωσε την πρόσληψη τροφής και την αύξηση βάρους σε αρουραίους με όγκο^[34].

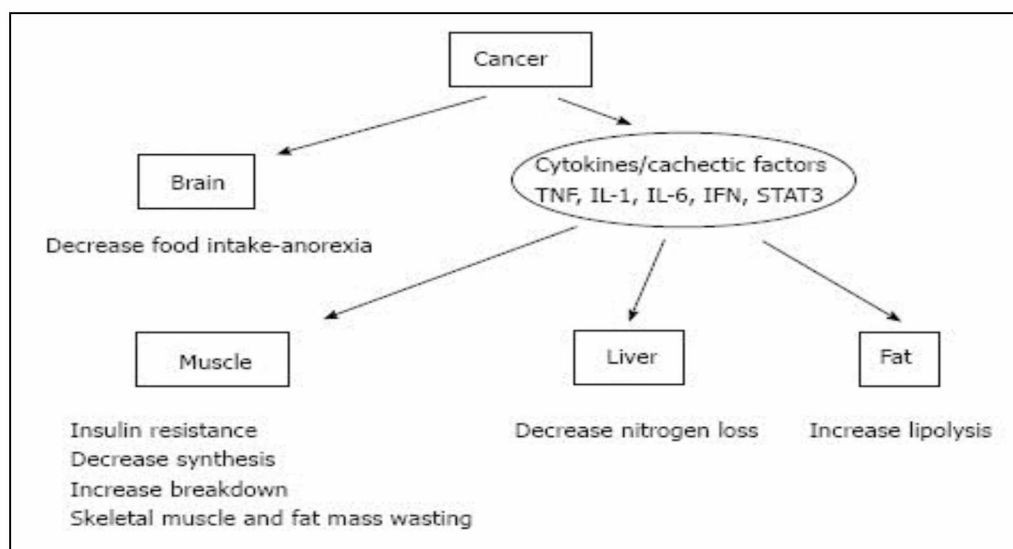
Ο TNF-α αυξάνει επιπλέον τη γλυκονογένεση, προάγει τη λιπόλυση και την πρωτεόλυση και μειώνει τη σύνθεση των πρωτεϊνών, των λιπιδίων και του γλυκογόνου, επιδρά στο σχηματισμό της IL-1 και διεγείρει την έκφραση των UCP2 και UCP στους σκελετικούς μύες. Παρά το γεγονός ότι ο TNF-α προκαλεί τα συμπτώματα, η αναστολή της δράσης του δεν έχει αποδειχθεί ότι σταματάει ή αντιστρέφει την καρκινική καχεξία. Συνεπώς, δεν είναι ο μοναδικός υπεύθυνος για τις αρνητικές συνέπειες της καχεξίας^[35].

Όσον αφορά την IL-1, οι συγκεντρώσεις σε ασθενείς με καχεξία, προκαλεί παρόμοια αποτελέσματα με τον TNF-α. Η ιντερλευκίνη-1 προάγει την καχεξία, αφού προκαλεί αύξηση των συγκεντρώσεων της τρυπτοφάνης στο πλάσμα, γεγονός που με τη σειρά της αυξάνει τα επίπεδα του νευροδιαβιβαστή της σεροτονίνης προκαλώντας νωρίς τον κορεσμό και την καταστολή της πείνας^[36]. Σε άλλη μελέτη, φάνηκε ωστόσο ότι η IL-1 δεν επηρέασε την πρόσληψη τροφής ή την απώλεια βάρους, αποδεικνύοντας ότι ίσως η IL-1 έχει τοπική επίδραση σε έναν συγκεκριμένο ιστό ή οι εξωγενείς δόσεις της IL-1 πρέπει να είναι αρκετά μεγάλες για να προκληθούν τα χαρακτηριστικά της καχεκτικής κατάστασης^[35].

Σε ασθενείς με καρκινική καχεξία έχει παρατηρηθεί αυξημένη συγκέντρωση ιντερλευκίνης-6, σε σχέση με άτομα με σταθερό σωματικό βάρος. Παρόλο, που η IL-6 παίζει σημαντικό ρόλο στην

ανάπτυξη της καχεξίας, δε θεωρείται η βασική υπεύθυνη για την ανάπτυξή της, όπως δείχνουν μελέτες σε πειραματόζωα^[37]. Πιθανόν, μια περίπλοκη αλληλεπίδραση όλων αυτών των παραγόντων να είναι υπεύθυνη για την καχεξία, ενώ πιο σημαντικό ρόλο παίζει το γεγονός της τοπικής παραγωγής κυτοκινών στους προσβεβλημένους από καρκίνο ιστούς.

Οι Signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) λειτουργούν ως βασικές πρωτεΐνες μετάδοσης σήματος, των επαγόμενων από τις κυτοκίνες οδών που ελέγχουν την ανάπτυξη, πολλαπλασιασμό, διαφοροποίηση, ομοιοστασία πολλών κυτταρικών τύπων. Η ενεργοποίηση των STAT3 είναι ένα κοινό χαρακτηριστικό της απώλειας μύων. Οι STAT3 ενεργοποιούνται στους μύες από την IL-6 και από διάφορους τύπους καρκίνου και τη σηψαιμία. Μέσω της ενεργοποίησης IL-6 / STAT3, ο σκελετικός μυς οδηγείται στη σύνθεση πρωτεϊνών οξείας φάσης (APR), δημιουργώντας έναν μοριακό δεσμό μεταξύ της εμφάνισης υψηλού IL-6, αυξημένων πρωτεϊνών απόκρισης οξείας φάσης και απώλειας μύων στον καρκίνο. Αυτά τα αποτελέσματα υποδηλώνουν έναν μηχανισμό με τον οποίο οι STAT3 μπορεί να οδηγήσουν σε σαρκοπενία, μεταβάλλοντας το προφίλ των γονιδίων^[38]. (Εικόνα 4)



Εικόνα 4. Ο ρόλος της συστηματικής φλεγμονής που προκαλείται εξαιτίας των νεοπλασιών και οι συνέπειες σε όργανα του ανθρώπου λόγω της καρκινικής καχεξίας (Ανατύπωση από: Aoyagi T, Terracina KP, Raza A, Matsubara H, Takabe K. Cancer cachexia, mechanism and treatment. World Journal of Gastrointestinal Oncology 2015;7(4):17)

3.2.3. Ανορεξία

Η όρεξη είναι μία διαδικασία εκεγχόμενη από τον τοξοειδή πυρήνα του υποθαλάμου. Οι νευρώνες του νευροπεπτιδίου Y (NPY) και του Agouti related πεπτιδίου (AgRP) είναι υπεύθυνοι για

την διέγερση της όρεξης και οι νευρώνες της προ - οπιομελανοκορτίνης (pro - opiomelanocortin - POMC) και του παράγοντα ρύθμισης κοκκαΐνης και αμφεταμίνης (CART- cocaine and amphetamine-regulated transcript) που σχετίζονται με την αναστολή της όρεξης. Στα υγιή άτομα υπάρχει μια ισορροπία ανάμεσα στα πεπτίδια που ορίζουν την αναστολή ή καταστολή της όρεξης. Ο τοξοειδής πυρήνας του υποθαλάμου ενημερώνεται για την μεταβολική κατάσταση και στη συνέχεια ενεργοποιείται η διέγερση της αίσθησης της πείνας ή η αίσθηση του κορεσμού, όταν τα αποθέματα της ενέργειας έχουν αναπληρωθεί. Στις νεοπλασματικές ασθένειες, η ισορροπία αυτή, ανάμεσα στο NPY/AgRP και POMC/CART διαταράσσεται, με αποτέλεσμα ο υποθάλαμος να μην είναι ευαίσθητος στα ερεθίσματα της όρεξης^[39].

3.2.4. Συστηματική φλεγμονή

Η φλεγμονή είναι ένα χαρακτηριστικό γνώρισμα της καρκινικής καχεξίας, κατά τη διάρκεια της οποίας υπάρχει παραγωγή πρωτεϊνών οξείας φάσης (APR: Acute Phase Reactant proteins), όπως η C- αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) και το ινωδογόνο. Η CRP αποτελεί ένα ακριβές μέτρο της δραστηριότητας της προ-φλεγμονώδους κυτοκίνης που εμπλέκεται στην έκπτωση της μυϊκής μάζας. Η παραγωγή πρωτεϊνών οξείας φάσης σχετίζεται με την φλεγμονή και την απώλεια βάρους που σχετίζεται με την καχεξία, την κακή ποιότητα ζωής και τη μειωμένη επιβίωση. Με αυτόν τον τρόπο αυξάνεται ο καταβολισμός των μυών και τα παραγόμενα αμινοξέα χρησιμοποιούνται για τον αναβολισμό της πρωτεΐνης APR^[35].

3.2.5. Έκπτωση μυϊκής μάζας

Η απώλεια βάρους στους ασθενείς με καχεξία προκύπτει, τόσο από την απώλεια σκελετικών μυών, όσο και του λιπώδους ιστού. Ωστόσο το χαρακτηριστικό γνώρισμα σε ασθενείς με νεοπλασματικά νοσήματα είναι η απώλεια μυϊκού ιστού, εξαιτίας του αυξημένου καταβολισμού των μυών. Έχει παρατηρηθεί, ότι ο ρυθμός καταβολισμού των μυϊκών πρωτεϊνών αυξάνεται στην καχεξία, ενώ ο αναβολισμός των νέων πρωτεϊνών μειώνεται, με αποτέλεσμα την διάσπαση πρωτεϊνών. Σε ασθενείς με καχεξία παρατηρείται αύξηση του καταβολισμού των μυϊκών πρωτεϊνών που οδηγεί σε απώλεια μυϊκής μάζας. Αυτή η ανισορροπία μεταξύ της πρωτεϊνοσύνθεσης και της πρωτεόλυσης είναι μία από τις πιο βασικές πτυχές της διαταραχής του μεταβολισμού στην καχεξία^[26]. Ο επιπολασμός της έκπτωσης της μυϊκής μάζας κυμαίνεται μεταξύ 20% - 70%, ανάλογα με το στάδιο και τον τύπο του όγκου^[20]. Στα αρχικά στάδια της νόσου, ο επιπολασμός της απώλειας της μυϊκής μάζας ανιχνεύεται από 16% - 40,3%^[40].

3.3. Αντιμετώπιση καρκινικής καχεξίας

Η καχεξία, αποτελεί ένα πολυδιάστατο μεταβολικό σύνδρομο, και για την αντιμετώπισή της απαιτείται ένα πρόγραμμα που προκύπτει από ένα συνδυασμό διαδικασιών (της διατροφής, της άσκησης και της αντιμετώπισης της φλεγμονής) (Εικόνα 5). Κύριοι στόχοι για τη θεραπεία κατά της καχεξίας είναι η αποκατάσταση του πρωτεϊνοθερμιδικού ισοζυγίου, η σωματική άσκηση και η φλεγμονή. Πρέπει επιπλέον να ελεγχθούν συμπτώματα που σχετίζονται με μειωμένη πρόσληψη τροφής και δυνατότητα άσκησης δευτερογενώς (πχ κατάθλιψη, άλγος, δύσπνοια κα)^[26].

➤ Διατροφή

Στόχος είναι να εντοπιστούν έγκαιρα τα φαινόμενα του υποσιτισμού, ώστε η παροχή της διατροφικής υποστήριξης να δίνεται ακόμα και σε άτομα που δεν έχουν εμφανίσει, άλλα είναι πιθανόν να εμφανίσουν σημάδια ανορεξίας ή υποθρεψίας. Οι υποσιτισμένοι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται άμεσα θεραπεία. Η διατροφική υποστήριξη πρέπει να περιλαμβάνει την πρόσληψη εμπλουτισμένων με ενέργεια και πρωτεΐνες τροφών και υγρών^[41]. Εκτιμάται ότι οι ασθενείς που βρίσκονται σε προχωρημένο στάδιο καρκίνου, έχουν ένα μέσο θερμιδικό έλλειμμα της τάξεως των 200 kcal/day, ενώ η μέση πρόσληψη πρωτεϊνών είναι 0,7-1,0 g/kg ημερησίως. Στόχος είναι η αύξηση πρόσληψης θερμίδων κατά 300-400 kcal/day και αύξηση λήψης πρωτεϊνών κατά 50%^[26]. Η παρεντερική σίτιση ενδείκνυται υπό συνθήκες σε ασθενείς που αδυνατούν να σιτιστούν επαρκώς (π.χ. καμία τροφή για περισσότερο από μία εβδομάδα ή λιγότερο από 60% του απαιτούμενου αριθμού θερμίδων), ενώ η εντερική σίτιση μέσω ρινογαστρικών καθετήρων με υπερθερμιδικά και υπερπρωτεϊνικά συμπληρώματα, προτείνεται σε ασθενείς με νεοπλασίες που δεν τους επιτρέπεται η κατάποση τροφών και υγρών^[41].

➤ Άσκηση

Έχει διαπιστωθεί ότι οι συγκεκριμένοι ασθενείς κάνουν 4000 βήματα την ημέρα, πολύ λιγότερα από έναν υγιή (>10000), με αποτέλεσμα να μην προκαλείται ο αναβολισμός των μυών και κατά συνέπεια επέρχεται η ατροφία των μυών^[42]. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η σωματική άσκηση είναι ανεκτή και ασφαλής σε ασθενείς με νεοπλασματικά νοσήματα, ενώ ένας συνδυασμός ασκήσεων αερόβιας, αντοχής και διατροφής, μπορεί να επιτύχει την αύξηση του αναβολισμού και τη μείωση του καταβολισμού των μυών προκειμένου να αντιμετωπιστεί η καχεξία^[41]. Ο ρόλος της φυσικοθεραπείας στην αντιμετώπιση της καρκινικής καχεξίας είναι σημαντικός, αφού ενισχύει το εύρος της κίνησης των άνω και κάτω άκρων και τη σωστή στάση της σπονδυλικής στήλης. Απαραίτητη είναι η δημιουργία κατάλληλων προγραμμάτων με στόχο την εκπαίδευση του ασθενή για τη διαχείριση της ενέργειας του, τον περιορισμό της κόπωσης με τεχνικές εξοικονόμησης ενέργειας, επιτυγχάνοντας αύξηση του μυϊκού τόνου και δύναμης^[43].

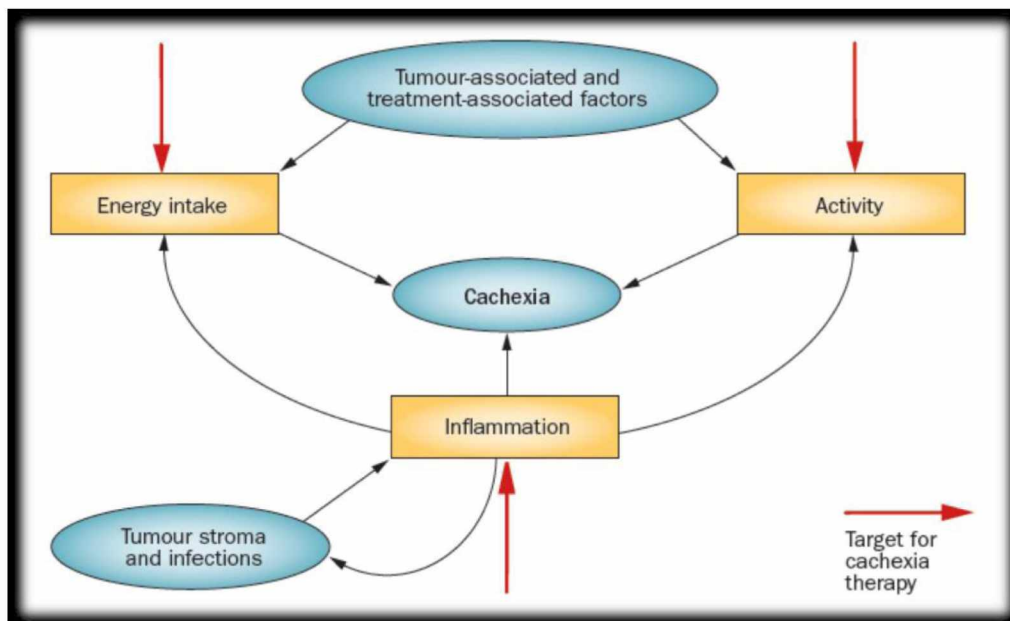
➤ Φαρμακευτική αντιμετώπιση

Σε ασθενείς με καρκινική καχεξία η αντιμετώπιση με φαρμακευτικά σκευάσματα, έχουν στόχο τους παθογόνους μηχανισμούς της. Ωστόσο τα φαρμακευτικά σκευάσματα δεν πρέπει να θεωρηθούν υποκατάστατα της διατροφής. Η χορήγησή τους θα πρέπει να γίνεται αναλόγως του προβλήματος που πρέπει να επιλυθεί, συγκεκριμένα γίνεται χορήγηση:

- Αντικαχεκτικών για τη βελτίωση της όρεξης
- Αντιεμετικών για την ανακούφιση της ναυτίας
- Αντιμικροβιακών για την εξάλειψη των μυκήτων και βακτηρίων
- Αναλγητικών για την ανακούφιση του χρόνιου πόνου ή του πόνου που σχετίζεται τη μάσηση, την κατάποση ή την εντερική δραστηριότητα
- Παραγόντων για την πρόκληση παραγωγής σάλιου σε περιπτώσεις ξηροστομίας
- Αναστολέων της έκκρισης γαστρικού οξέος
- Παραγόντων για τη διατήρηση της ομαλής κινητικότητας του εντέρου (δυσκοιλιότητα ή διάρροια)
- Αντικαταθλιπτικά, αγχολυτικά^[41]

Οι στεροειδείς ορμόνες έχουν αποδειχθεί ότι ενισχύουν την τόνωση της όρεξης, με τα κορτικοστεροειδή και τις προγεστερόνη να είναι πιο αποτελεσματικές από τα ανδρογόνα (παρόλο τις παρενέργειες όπως το βάρος που λαμβάνεται να είναι κυρίως λίπος ή των θρομβώσεων)^[26]. Όσον αφορά το στόχο των φλεγμονών που έχουν κατηγορηθεί για την καχεξία, οι αναστολείς της κυκλοοξυγενάσης, όπως η ινδομεθακίνη και η ιβουπροφαίνη, μειώνουν το επίπεδο^[44]. Μελέτες έδειξαν ότι μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) μπορεί να μειώσουν την απελευθέρωση πρωτεϊνών οξειδίας φάσης και κυτοκινών από τον όγκο, διατηρώντας και βελτιώνοντας το σωματικό βάρος και τη μυϊκή μάζα^[41]. Τα Omega 3 λιπαρά, που είναι παρόντα σε σχετικά υψηλές ποσότητες στα λιπαρά ψάρια ή διατίθενται και ως συμπληρώματα διατροφής μπορούν να περιορίσουν τη φλεγμονή και να ρυθμίσουν τη θρεπτική κατάσταση του σώματος. Απαιτούνται τουλάχιστον 2 gr/ημέρα για ένα ικανοποιητικό αποτέλεσμα^[46].

Η Γκρελίνη μία γαστρική πεπτιδική ορμόνη 28 αμινοξέων παίζει πολύ μεγάλο ρόλο στη ρύθμιση της κατανομής και του ρυθμού κατανάλωσης ενέργειας στο οργανισμό. Σε ασθενείς με καρκίνο του στομάχου, του πνεύμονα τα ποσοστά της γκρελίνης είναι μειωμένα κατά 50%^[35]. Η πρόσληψη συμπληρωμάτων πρωτεϊνών και βιταμίνης D αποτελεί μία ελπιδοφόρα αντιμετώπιση της σαρκοπενίας και της καρκινικής καχεξίας^[4]



Εικόνα 5. Στόχοι αντιμετώπισης καρκινικής καχεξίας (Ανατύπωση από: Fearon K, Arends J, Baracos V. Understanding the mechanisms and treatment options in cancer cachexia. Nature Reviews Clinical Oncology 2012 Dec 4;10(2):90–9)

Τα όργανα που προσβάλλονται περισσότερο, λόγω καχεξίας, είναι ο εγκέφαλος, η καρδιά, το πάγκρεας, το γαστρεντερολογικό σύστημα, το ήπαρ, ο μυϊκός και λιπώδης ιστός και τα οστά^[47]. Η αντιμετώπιση της καρκινικής καχεξίας πρέπει να ξεκινήσει όσο το δυνατόν νωρίτερα, ενώ θα πρέπει να περιορίζονται οι δευτερογενείς αιτίες που προκαλούν τη υποθρεψία^[48].

3.4. Επιπτώσεις καρκινικής καχεξίας

Η καρκινική καχεξία επηρεάζει δυσμενώς, τόσο την ποιότητα της ζωής, όσο και την συνολική επιβίωσή. Οι συνέπειες του συνδρόμου έχουν αντίκτυπο στην αποτελεσματικότητα της χημειοθεραπείας, την λειτουργική και φυσική ικανότητα λόγω της ατροφίας των μυών, γεγονός που επηρεάζει το καρδιοαναπνευστικό σύστημα, αυξάνονται οι επιπλοκές μετά από χειρουργική, ακτινοθεραπευτική, και χημειοθεραπευτική επέμβαση, (μόλυνση, παρατεταμένος χρόνος επούλωσης), ενώ εμφανίζονται συμπτώματα πόνου και πρόωρης κόπωσης. Η καρκινική καχεξία είναι δυνατόν να επηρεάσει το θυμικό και την κοινωνικοποίηση του ασθενή, προκαλώντας κατάθλιψη, θυμό, δυσαρέσκεια, απογοήτευση που οδηγούν σε περαιτέρω μειωμένη πρόσληψη τροφής. Οι παραπάνω σωματικές, συναισθηματικές και κοινωνικές επιπτώσεις δεν επηρεάζουν μόνο τον ίδιο τον ασθενή, αλλά και την οικογένεια του – φροντιστές^[49].

4. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΡΚΙΝΙΚΗΣ ΚΑΧΕΞΙΑΣ ΚΑΙ ΔΥΣΘΡΕΨΙΑΣ ΜΕΣΩ ΔΙΕΘΝΩΝ ΚΡΙΤΗΡΙΩΝ

4.1. EPCR ΚΡΙΤΗΡΙΑ

Η καρκινική καχεξία, κατά τον Fearon Κ και των συνεργατών του, πρέπει να αξιολογηθεί σύμφωνα με τα παρακάτω χαρακτηριστικά^[23]:

- Ανορεξία ή μειωμένη πρόσληψη τροφής

Πρέπει να αξιολογηθούν όλοι οι παράγοντες που οδηγούν στη μείωση των τροφών, όπως η μειωμένη όρεξη (εξαιτίας στοματίτιδας, άλγους δύσπνοιας), οι διαταραχές γεύσης και όσφρησης, η μειωμένη κινητικότητα του γαστρεντερικού συστήματος, που μπορεί να επιφέρει ναυτία ή πρόωρο αίσθημα πληρότητας.

- Παρουσία συστηματικής φλεγμονής/καταβολισμού

Η παρουσία φλεγμονής, μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια βάρους, εξαιτίας της αύξησης της ακούσιας δαπάνης ενέργειας. Ο πιο κοινά αποδεκτός δείκτης συστηματικής φλεγμονής είναι η C αντιδρώσα πρωτεΐνη ορού (C-reactive protein, CRP) Τα αυξημένα επίπεδα της CRP σχετίζονται με την αυξημένη σωματική κόπωση και τη μειωμένη λειτουργική ικανότητα των ασθενών με καρκίνο προχωρημένου σταδίου. Το Glasgow Prognostic Score (GPS) συνδυάζει CRP και επίπεδα αλβουμίνης στον ορό και χρησιμοποιείται συχνά σε ογκολογικούς ασθενείς.

- Μυϊκή μάζα και δύναμη

Η εκτίμηση της σύστασης σώματος γίνεται με μεθόδους όπως η ανθρωπομετρία (μυϊκή επιφάνεια μέσου βραχιόνιου), η βιοηλεκτρική εμπέδηση (BIA), η απορροφησιομετρία ακτινών X διπλής ενέργειας (DEXA), αλλά και με νέες μεθόδους όπως είναι η αξονική/μαγνητική τομογραφία μέσω ανάλυσης με ειδικά λογισμικά (πχ. Slice-O-Matic, Tomovision®). Για την εκτίμηση της μυϊκής δύναμης χρησιμοποιείται συχνότερα η δυναμομετρία των άνω άκρων με μέτρηση της δύναμης της χειρολαβής (hand-grip strength).

- Λειτουργικότητα

Η αξιολόγηση λειτουργικής ικανότητας (performance status, PS) πραγματοποιείται με ερωτηματολόγια (π.χ. Eastern Cooperative Oncology Group questionnaire – ECOG PS, Karnofsky PS).

➤ Ψυχική ικανότητα

Η αξιολόγηση της μπορεί να γίνει με ερωτήσεις που μπορούν να αναδείξουν κατά πόσο οι ασθενείς έχουν άγχος ή αισθάνονται πίεση εξαιτίας την μειωμένης πρόσληψης τροφής και της απώλειας βάρους.

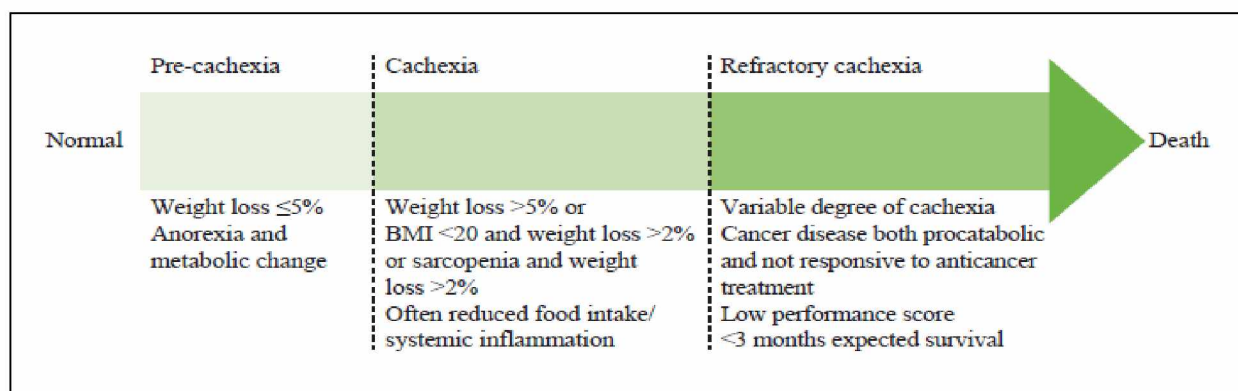
Σύμφωνα με τα κριτήρια EPCR, το σύνδρομο της καρκινικής καχεξίας αποτελεί μια συνέχεια τριών σταδίων, την προ-καχεξία, την καχεξία και την ανθεκτική καχεξία. Τα στάδια της καχεξίας ορίζονται ως ακολούθως^[23].

➤ Προ καχεξία: Απώλεια βάρους $\leq 5\%$ και ανορεξία

Ο κίνδυνος εξέλιξης ποικίλλει και εξαρτάται από παράγοντες όπως τον τύπο και το στάδιο του καρκίνου, την παρουσία φλεγμονών, τη χαμηλή πρόσληψη τροφής και την έλλειψη ανταπόκρισης στη θεραπεία. Η πρόωμη ανίχνευση και αντιμετώπιση του συνδρόμου της καχεξίας σε αυτό το στάδιο κρίνεται αναγκαία για την αποτελεσματικότητα της παρέμβασης.

➤ Καχεξία: Συνοδεύεται με απώλεια βάρους $\geq 5\%$ ή BMI $< 20 \text{ kg/m}^2$ και απώλεια βάρους $>2\%$ ή σαρκωπενία (άνδρες $<7,26 \text{ kg/m}^2$, γυναίκες $<5,45 \text{ kg/m}^2$) και απώλεια βάρους $>2\%$ και συχνά μειωμένη πρόσληψη τροφής. Στόχος της θεραπείας, στους ασθενείς αυτού του σταδίου, είναι η ανάκτηση του σωματικού βάρους και της μυϊκής μάζας προκειμένου να σταθεροποιηθεί η καχεξία και να μην επέλθει το 3ο στάδιο της ανθεκτικής καχεξίας με μη αναστρέψιμα αποτελέσματα.

➤ Ανθεκτική καχεξία: Χαρακτηρίζεται περιορισμένη λειτουργικότητα και προσδόκιμο ζωής μικρότερο από τρεις μήνες. Στο στάδιο αυτό, η θρεπτική υποστήριξη και η αύξηση της θερμιδικής πρόσληψης φαίνεται να είναι ανώφελα. Η ανθεκτική καχεξία αντιπροσωπεύει ένα στάδιο, όπου η αναστροφή της απώλειας βάρους δύσκολα επιτυγχάνεται^[23]. (Εικόνα 6)



Εικόνα 6. Στάδια καρκινικής καχεξίας σύμφωνα με EPCR κριτήρια (Ανατύπωση από: 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).

4.2. GLIM ΚΡΙΤΗΡΙΑ

Με βάση την ανάγκη δημιουργίας ευρύτερων κριτηρίων για την ανίχνευση της δυσθρεψίας ερευνητές του the Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM), πρότειναν τον Ιανουάριο του 2016 τα σχετικά κριτήρια. Μεθοδολογικά ακολουθούνται τα ακόλουθα βήματα:

- ❖ Αρχικά, γίνεται ο εντοπισμός των ατόμων με υπαρκτό κίνδυνο δυσθρεψίας με την χρήση επικυρωμένων εργαλείων ανίχνευσης

- ❖ Ακολούθως, γίνεται η αξιολόγηση της διάγνωσης και η ταξινόμηση της σοβαρότητας του υποσιτισμού. Για την ταξινόμηση της δυσθρεψίας, τα πέντε κορυφαία κριτήρια GLIM που χρησιμοποιούνται συμπεριλαμβάνουν τρία φαινοτυπικά κριτήρια (ακούσια απώλεια βάρους, χαμηλό δείκτη μάζας σώματος ΔΜΣ και μειωμένη μυϊκή μάζα) και δύο αιτιολογικά κριτήρια (μειωμένη πρόσληψη τροφής ή αφομοίωση και φλεγμονή ή επιβάρυνση νόσου) :

ΦΑΙΝΟΤΥΠΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ

➤ Ακούσια απώλεια βάρους

Γίνονται μετρήσεις βάρους σώματος για τον εντοπισμό των καμπυλών παρακμής, βελτίωσης και συντήρησης βάρους. Απώλεια βάρους >5% εντός 6 μηνών ή >10% πέραν των 6 μηνών, αποτελεί κριτήριο για να διαγνωστεί ο ασθενής με καρκινική καχεξία.

➤ Χαμηλό BMI

Γίνεται χρήση μέτρησης του ΔΜΣ για τον εντοπισμό απώλειας βάρους, αν και οι εκπρόσωποι GLIM αναφέρουν ότι ο ΔΜΣ δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ως δείκτης δυσθρεψίας και ειδικά σε δυτικές χώρες, όπου τα ποσοστά παχυσαρκίας είναι υψηλά και δύσκολα θα ανιχνευτεί χαμηλό BMI, με αποτέλεσμα να μην αναγνωριστούν συμπτώματα υποθρεψίας λόγω αυξημένου BMI. Παρ' όλ' αυτά, το κριτήριο αυτό είναι αποδεκτό για τη διάγνωση όταν, το $BMI < 20 \text{ kg/m}^2$ για τους ασθενείς κάτω των 70 ετών και το $BMI < 22 \text{ kg/m}^2$ για τους ασθενείς άνω των 70 ετών.

➤ Μειωμένη μυϊκή μάζα

Η εκτίμηση γίνεται με μεθόδους όπως η μέτρηση της μυϊκής επιφάνειας μέσω βραχιόνιου, η βιοηλεκτρική εμπέδηση, η απορροφησιομετρία ακτινών X διπλής ενέργειας, αλλά και με νέες μεθόδους όπως είναι η αξονική/μαγνητική τομογραφία μέσω ανάλυσης με ειδικά λογισμικά.

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ

➤ Μειωμένη πρόσληψη τροφής ή απορρόφηση

Η μειωμένη πρόσληψη τροφής είναι ένα αιτιολογικό κριτήριο υποσιτισμού. Οι λόγοι είναι πολλαπλοί όπως της κακής στοματικής υγιεινής, οι παρενέργειες φαρμάκων, η κατάθλιψη, η δυσφαγία, οι γαστρεντερικές διαταραχές και η ανορεξία.

➤ Φλεγμονές ή επιβάρυνση της νόσου

Είναι ένα αποδεκτό αιτιολογικό κριτήριο στην υπάρχουσα εξέταση, αφού μία φλεγμονή μπορεί να είναι αιτία αυξημένης δαπάνης ενέργειας ακόμα και σε κατάσταση ανάπαυσης. Για παράδειγμα, σημαντικές λοιμώξεις, εγκαύματα, τραύματα, σχετίζονται με οξεία φλεγμονή σε σοβαρό βαθμό. Οι δείκτες της φλεγμονής μπορεί να περιλαμβάνουν πυρετό, αρνητικό ισοζύγιο και αυξημένη κατανάλωση ενέργειας σε κατάσταση ηρεμίας. Βιοχημικοί δείκτες ένδειξης της φλεγμονής μπορεί να περιλαμβάνουν εργαστηριακούς δείκτες όπως C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), λευκωματίνη ή προ-λευκωματίνη^[10]. (Πίνακας 2)

GI Ό gastro-intestinal, ER Ό energy requirements.

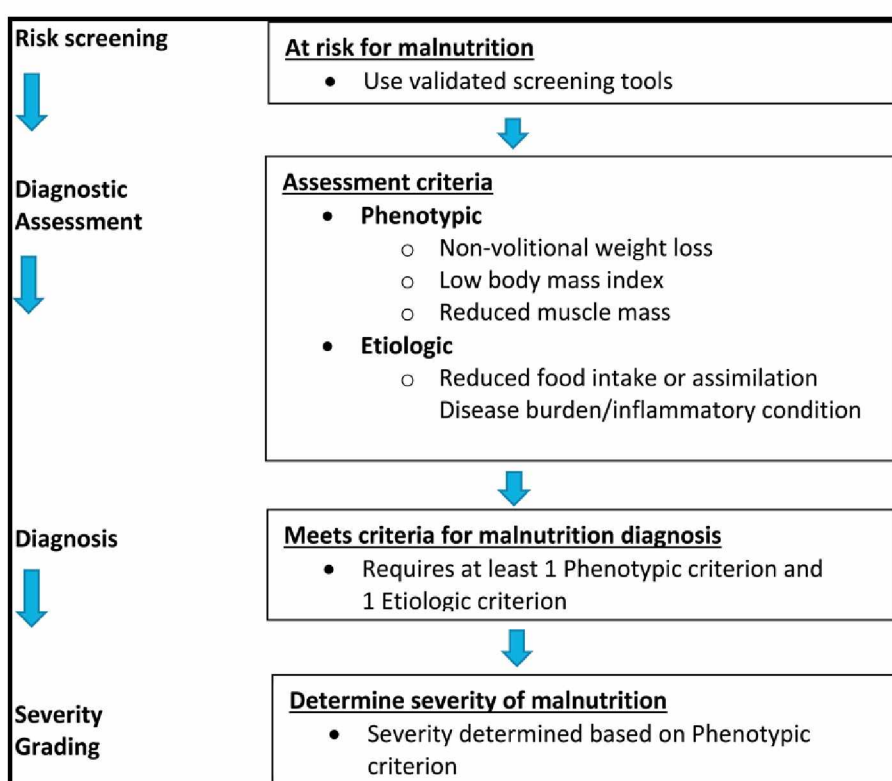
Phenotypic Criteria ^a			Etiologic Criteria ^a	
Weight Loss (%)	Low Body Mass Index (kg/m ²)	Reduced Muscle Mass ^b	Reduced Food Intake or Assimilation ^{c,d}	Inflammation ^{e,f,g}
>5% within past 6 months, or >10% beyond 6 months	<20 if <70 years, or <22 if >70 years Asia: <18.5 if <70 years, or <20 if >70 years	Reduced by validated body composition measuring techniques ^b	≤50% of ER > 1 week, or any reduction for >2 weeks, or any chronic GI condition that adversely impacts food assimilation or absorption ^{c,d}	Acute disease/injury ^{e,g} or chronic disease-related ^{f,g}

Πίνακας 2. Φαινοτυπικά και αιτιολογικά κριτήρια διάγνωσης υποσιτισμού (Ανατύπωση από: 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 Feb;38(1):1–9).

- ❖ Σύμφωνα με τον αλγόριθμο (Εικόνα 7) η διάγνωση της υποθρεψίας γίνεται όταν συνυπάρχει ένα φαινοτυπικό και ένα αιτιολογικό κριτήριο.
- ❖ Τέλος, ο αλγόριθμος ορίζει, ότι πρέπει να γίνεται η ταξινόμηση της σοβαρότητας της υποθρεψίας σε μέτρια και σε σοβαρή, ανάλογα με τα κατώτατα όρια που ορίζονται από τα φαινοτυπικά κριτήρια^[11].

Τα κατώτατα όρια ορίζονται ως εξής:

- Μέτρια υποθρεψία: απώλεια βάρους 5-10% εντός των 6 μηνών και 10-20% πέραν των 6 μηνών, BMI < 20kg/m² σε ηλικίες κάτω των 70 ετών και BMI < 22kg/m² σε ηλικίες άνω των 70 ετών.
- Σοβαρή υποθρεψία: απώλεια βάρους >10% εντός 6 μηνών και >20% πέραν των 6 μηνών και BMI < 18,5 kg/m² για ηλικίες κάτω των 70 ετών και BMI < 20 kg/m² σε ηλικίες άνω των 70 ετών και δείκτης απώλειας μυοσκελετικών μυών σε άνδρες < 7,26 kg/m² και σε γυναίκες < 5,25kg/m²^[11]. (Πίνακας 3)



Εικόνα 7. Διαγνωστικά κριτήρια κατά GLIM για τον έλεγχο, την αξιολόγηση, τη διάγνωση και την ταξινόμηση της δυσθρεψίας (Ανατύπωση από: 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).

	Phenotypic Criteria ^a		
	Weight loss (%)	Low body mass index (kg/m ²) ^b	Reduced muscle mass ^c
Stage 1/Moderate Malnutrition (Requires 1 phenotypic criterion that meets this grade)	5–10% within the past 6 mo, or 10–20% beyond 6 mo	<20 if <70 yr, <22 if ≥70 yr	Mild to moderate deficit (per validated assessment methods – see below)
Stage 2/Severe Malnutrition (Requires 1 phenotypic criterion that meets this grade)	>10% within the past 6 mo, or >20% beyond 6 mo	<18.5 if <70 yr, <20 if ≥70 yr	Severe deficit (per validated assessment methods – see below)

Πίνακας 3. Σταδιοποίηση σοβαρότητας υποθρεψίας (Ανατύπωση από: 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)

Συμπερασματικά

Η υποθρεψία – καχεξία που σχετίζεται με τον καρκίνο αποτελεί ένα δυσεπίλυτο θεραπευτικό πρόβλημα και σχετίζεται με την αποτελεσματικότητα της θεραπείας και επιδρά αρνητικά στην ποιότητα και στην ποσότητα των ζώων των ασθενών^[3]. Η έγκαιρη διάγνωση -πριν το σύνδρομο γίνει μη αναστρέψιμο - αποτελεί βασική προϋπόθεση για την αποτελεσματικότητα οιασδήποτε παρέμβασης^[20].

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

5. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

5.1. Σκοπός

Οι ασθενείς με μεταστατικά νεοπλασματικά νοσήματα παρουσιάζουν συχνά απώλεια βάρους (με συνοδό απώλεια μυϊκής μάζας) στα πλαίσια του συνδρόμου της καρκινικής καχεξίας ή/και δευτεροπαθών διαταραχών της θρέψης, με συνέπεια την μειωμένη ανταπόκριση στη θεραπεία, την κακή ποιότητα ζωής και τη μείωση του χρόνου συνολικής επιβίωσης.

Για την αξιολόγηση της καχεξίας στους ογκολογικούς ασθενείς χρησιμοποιήθηκαν τα κριτήρια (EPCR) και των συνεργατών του 2011. Το 2018, ο οργανισμός (GLIM) σχεδίασε νέα Παγκόσμια διαγνωστικά κριτήρια για την δυσθρεψία με σκοπό την εφαρμογή τους στο γενικό πληθυσμό.

Με την προτεινόμενη μελέτη θα διενεργηθεί η διάγνωση της δυσθρεψίας και της καρκινικής καχεξίας, σε νεοδιαγνωσμένους με μεταστατικά νοσήματα, ογκολογικούς ασθενείς οι οποίοι πρόκειται να υποβληθούν σε συστηματική χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής, όπως αυτή αποτυπώνεται από τα κριτήρια Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM) και European Palliative Care Research Collaborative (EPCR).

Σκοπός της συγκεκριμένης ερευνητικής εργασίας είναι η διερεύνηση της συμβατότητας των κριτηρίων EPCR και GLIM για τη διάγνωση της υποθρεψίας - καχεξίας, σε ασθενείς με νεοπλασματικά νοσήματα.

Η διερεύνηση της παραπάνω σχέσης θεωρείται σημαντική δεδομένου του σχεδιασμού των νέων Παγκόσμιων κριτηρίων διάγνωσης δυσθρεψίας GLIM criteria, και λόγω της έλλειψης βιβλιογραφικών μελετών για το εάν αυτά τα κριτήρια μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε ογκολογικούς ασθενείς για την έγκαιρη και αποτελεσματική διάγνωση υποθρεψίας και πως αυτή σχετίζεται με την εξέλιξη της νόσου, την θεραπεία και τη συνολική επιβίωση των ασθενών.

5.2. Πληθυσμός - Δείγμα μελέτης

Στη μελέτη εντάχθηκαν προοπτικά 54 ασθενείς με μεταστατικά νεοπλασματικά νοσήματα που προσήλθαν στο Τμήμα Εξωτερικής Χημειοθεραπείας στη Γενική Κλινική Λάρισας «Ε. Πατσίδης» για να λάβουν θεραπεία πρώτης γραμμής.

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

Πρόκειται για μια προοπτική μελέτη που ως κριτήρια ένταξης ορίστηκαν τα εξής:

- Ηλικία άνω των 18 ετών
- Ασθενείς με μεταστατικά νεοπλασματικά νοσήματα ανεξαρτήτου πρωτοπαθούς εστίας
- Έναρξη υποβολής σε συστηματική θεραπεία πρώτης γραμμής.

Ενώ τα κριτήρια αποκλεισμού στην έρευνα ορίστηκαν ως εξής:

- Ασθενείς με ιστορικό πρόσφατης (εντός μηνός) νοσηλείας για οποιοδήποτε λόγο
- Ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μείζονα χειρουργική επέμβαση τους τελευταίους 6 μήνες
- Ιστορικό 2^{ου} πρωτοπαθούς νεοπλάσματος
- Αδύνατη συλλογή στοιχείων για τη διατροφική και λειτουργική κατάσταση, λόγω προβλημάτων υγείας (π.χ. εγκεφαλική αιμορραγία)
- Ασθενείς με ενεργό λοίμωξη ή/και λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή που επηρεάζει τη λειτουργική κατάσταση (π.χ. υψηλή δόση κορτικοστεροειδών)

5.3. Μέθοδος συλλογής δεδομένων

Η συλλογή στοιχείων διεξήχθη με τη χρήση ερωτηματολογίων, μεθόδων, μέσων και μετρήσεων δεικτών στο αίμα που στόχο είχαν την ανάδειξη παραγόντων που θα μπορούσαν να οδηγήσουν ή είχαν ήδη αναδείξει το σύνδρομο της καρκινικής καχεξίας (αξιολόγηση κατάστασης θρέψης, κατάσταση βάρους, όρεξη, λειτουργική ικανότητα, παρουσία φλεγμονών, άγχος, κατάθλιψη)

5.3.1. Δημογραφικά στοιχεία - Ατομικό ιστορικό

Συλλέχθηκαν βασικά δημογραφικά δεδομένα, όπως: φύλο, ηλικία, ιστορικό καπνίσματος, επίπεδο εκπαίδευσης, οικογενειακή και οικονομική κατάσταση. (βλ. Παράρτημα 1)

5.3.2. Ανθρωπομετρικές μετρήσεις

Καταμετρήθηκε το σωματικό βάρος με τη χρήση ψηφιακής ζυγαριάς TANITA- UM 70 χωρίς υποδήματα και με ελαφρύ ρουχισμό και το ύψος με επιτοίχιο αναστημόμετρο SECA-222 και

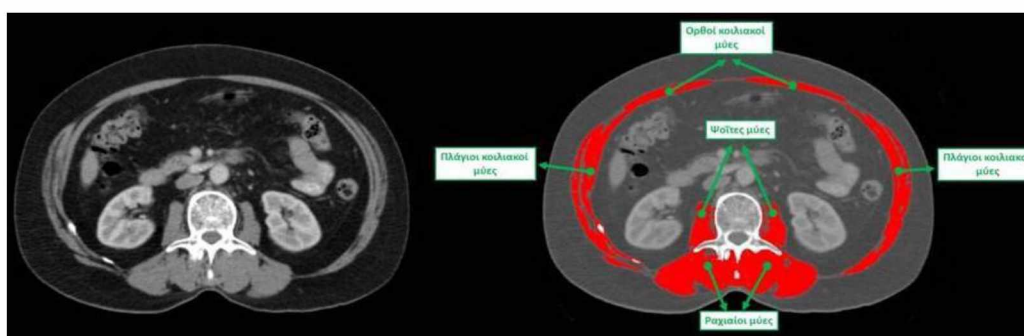
υπολογίστηκε ο Δ.Μ.Σ μέσω της εξίσωσης Quetelet. Καταγράφηκε το παρόν σωματικό βάρος, μετά από 3 και μετά από 6 μήνες, καθώς και το συνηθισμένο σωματικό βάρος του ασθενή. (βλ. Παράρτημα 2). Ο Δείκτης Μάζας Σώματος ισούται με το βάρος του σώματος σε κιλά, διαιρούμενο με το τετράγωνο του ύψους σε μέτρα. $\Delta\text{Μ}\Sigma = \text{βάρος}(\text{kg}) / \text{ύψος}(\text{h})^2$ με μονάδα μέτρησης kg/m^2 (Πίνακας 4)

Κατάταξη υπερβάλλοντος βάρους και παχυσαρκίας ενηλίκων	
Κατηγορία	ΔΜΣ (kg/m^2)
Ελλιποβαρής	<18.5
Φυσιολογικός	18.5 - 24.9
Υπέρβαρος	25 - 29.9
Παχύσαρκος (I βαθμού)	30 - 34.9
Παχύσαρκος (II βαθμού)	35 - 39.9
Παχύσαρκος (III βαθμού)	40≤
Πηγή: Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας 1997	

Πίνακας 4. Κατάταξη του ΔΜΣ σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας.

Επίσης, καταγράφηκε η περίμετρος του μέσου βραχίονα και της μέσης γαστροκνημιαίας περιοχής σε cm με τη χρήση μεζούρας.

Τέλος, διεξήχθη ανάλυση σύστασης σώματος (body composition analysis) για να διερευνηθεί η μείωση της μυϊκής μάζας SMI (Skeletal Muscle Index) με τη βοήθεια της ανάλυσης CT άνω κοιλίας στο ύψος του Ο₃ σπονδύλου με τη χρήση ειδικού λογισμικού (SliceOmatic version 5.0, Tomovision®), με τις φυσιολογικές τιμές να ορίζονται ως εξής: $\text{SMI} > 55 \text{ cm}/\text{m}^2$ για τους άνδρες και $\text{SMI} > 39 \text{ cm}/\text{m}^2$ για τις γυναίκες^[5]. (Εικόνα 8)



Εικόνα 8. Ανάλυση CT άνω κοιλίας Ο₃ με τη χρήση ειδικού λογισμικού SliceOmatic version 5.0, Tomovision®(Ανατύπωση από: Lanza E, Masetti C, Messina G, Muglia R, Pugliese N, Ceriani R, et al. Sarcopenia as a predictor of survival in patients undergoing bland transarterial embolization for unresectable hepatocellular carcinoma. Alpini GD, editor. PLoS ONE. 2020 Jun 17;15(6).

5.3.3. Δείκτες φλεγμονής

Οι αιματολογικές εργαστηριακές αναλύσεις κρίνονται απαραίτητες για την ένδειξη παρουσίας φλεγμονής και συγκεκριμένα αναλύθηκαν οι τιμές CRP και λευκοματίνης ή αλβουμίνης ορού^[10]. (βλ. Παράρτημα 3). Σύμφωνα με τον δείκτη GPS (Glasgow Prognostic Score) ο συνδυασμός των τιμών CRP και αλβουμίνης μπορούν να αποτελέσουν έναν καθοριστικό παράγοντα υποθρεψίας. Η βαθμολογία συνδυάζει τις μετρήσιμες τιμές της CRP και της αλβουμίνης ορού, συγκεκριμένα: εάν CRP >10 mg/l και αλβουμίνη <35 g/l, τότε η βαθμολογία είναι 2, ασθενείς στους οποίους παρατηρείται μόνο CRP>10mg/l ή μόνο αλβουμίνη <35g/l παίρνουν 1 βαθμό, και εκείνοι που δεν παρουσιάζουν τίποτε από τα 2, δηλ. CRP< 10mg/l και ταυτόχρονα αλβουμίνη >35g/l παίρνουν 0 βαθμούς. Αυξημένο GPS, έχει συσχετισθεί με απώλεια βάρους και μυϊκής μάζας, επιδείνωση της πορείας της νόσου και μειωμένη σωματική δραστηριότητα. Βέβαια, η τροποποιημένη έκδοση του GPS, modified Glasgow Prognostic Score (mGPS), θέλει οι δείκτες αλβουμίνης του ορού, να μην υπολογίζονται ως μοναδικός προγνωστικός δείκτης της διατροφικής κατάστασης, αλλά πάντα σε συνδυασμό με την C αντιδρώσα πρωτεΐνη^[4,50]. (Πίνακας 5)

Description	GPS	mGPS
CRP ≤ 10 mg/L and albumin ≥ 35 g/L	0	0
CRP ≤ 10 mg/L and albumin < 35 g/L	1	0
CRP > 10 mg/L and albumin ≥ 35 g/L	1	1
CRP > 10 mg/L and albumin < 35 g/L	2	2

CRP C-reactive protein, *GPS* Glasgow Prognostic Score, *mGPS* modified GPS

Πίνακας 5. Βαθμολόγηση του συστήματος GPS και τροποποιημένου mGPS (Ανατύπωση από: Fan H, Shao Z-Y, Xiao Y-Y, Xie Z-H, Chen W, Xie H, et al. Comparison of the Glasgow Prognostic Score (GPS) and the modified Glasgow Prognostic Score (mGPS) in evaluating the prognosis of patients with operable and inoperable non-small cell lung cancer. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology. 2016 Feb 11;142(6):1285–97)

5.3.4. Μέθοδοι αξιολόγησης κατάστασης θρέψης

Η αξιολόγηση της κατάστασης θρέψης έγινε με τη βοήθεια των ερωτηματολογίων MNA (Mini Nutritional Assessment)^[8], ενώ πιθανά συμπτώματα που είναι δυνατόν να επηρεάζουν την κατάσταση της θρέψης καταγράφηκαν με βάση το ESAS (Edmonton Symptom Assessment Scale)^[51].

➤ Mini Nutritional Assessment (MNA)

Το MNA (βλ. Παράρτημα 4) αποτελείται από δύο ενότητες. Στη μεν πρώτη, που αποτελείται από 6 ερωτήσεις, γίνεται εκτίμηση του επιπέδου θρέψης του εξεταζόμενου, στη δε δεύτερη (12 ερωτήσεις) γίνεται αξιολόγηση της διατροφικής κατάστασης του. Στην εκτίμηση του επιπέδου θρέψης οι ερωτήσεις έχουν στόχο τον εντοπισμό αλλαγών στην διατροφική πρόσληψη, την απώλεια βάρους, την κινητικότητα, την παρουσία άγχους και stress, την υποψία κατάθλιψης και άνοιας και τέλος αλλαγές στις τιμές του ΔΜΣ. Η μέγιστη βαθμολογία της εκτίμησης είναι το 14 και το ελάχιστο είναι το 0. Εάν, οι βαθμοί που θα συγκέντρωσει ο εξεταζόμενος είναι από 12-14, μιλάμε για φυσιολογικά επίπεδα βάρους. Εάν, είναι από 8-11, τότε υπάρχει κίνδυνος υποσιτισμού, εάν <7 τότε υπάρχει υποθρεψία. Σε περίπτωση που η βαθμολογηση είναι ≤ 11 , τότε ο εξεταστής προχωρεί στην αξιολόγηση της διατροφικής κατάστασης. Σ' αυτήν την ενότητα ο εξεταστής ερευνά, την ποιότητα ζωής του εξεταζόμενου (εάν αυτοεξυπηρετείται, η ποσότητα φαρμάκων που παίρνει, εάν υπάρχουν κατακλίσεις), τις διατροφικές συνήθειες (το είδος και η ποσότητα πρωτεΐνης που λαμβάνει), ενώ ζητείται από το άτομο να αυτοαξιολογήσει την κατάσταση θρέψης του και τον εαυτό του σε σχέση με τους συνομηλίκους του και τέλος γίνεται μέτρηση της περιμέτρου του βραχίονα και της γαστροκνημίας σε cm^[8].

Η συνολική βαθμολογία της παρούσας εξέτασης (εάν προστεθεί η βαθμολογία των δύο ενότητων) είναι 30 βαθμοί, εάν:

- >24 φυσιολογικά επίπεδα
- εάν από 17-23,5, υπάρχει κίνδυνος υποσιτισμού
- όταν είναι λιγότερο από 17, τότε ο εξεταζόμενος είναι υποσιτισμένος^[8]

➤ Edmonton Symptom Assessment Scale (ESAS)

Το συγκεκριμένο ερωτηματολόγιο (βλ. Παράρτημα 5), που μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ογκολογικούς ασθενείς και νεφροπαθείς, είναι ένα σημαντικό εργαλείο αξιολόγησης των συμπτωμάτων της νόσου, τόσο στην κλινική πράξη, όσο και στην έρευνα. Επίσης, μπορεί να εντοπίσει ενδείξεις συνοσηρότητας, αξιολογώντας συμπτώματα όπως: πόνος, ανορεξία, δύσπνοια, άγχος, κατάθλιψη. Η αξιολόγηση γίνεται με κλίμακα από 0 (κανένα σύμπτωμα) έως 10 (το χειρότερο δυνατό)^[51,52,53].

5.3.5. Μέθοδοι αξιολόγησης λειτουργικής κατάστασης

Η αξιολόγηση της λειτουργικής κατάστασης είναι μία χρήσιμη και ουσιαστική μέθοδος σε ασθενείς με διάγνωση καρκίνου. Η ικανότητα να διεξάγονται δραστηριότητες που είναι απαραίτητες για την ανεξαρτησία, την αυτοεξυπηρέτηση και αυτονομία του ατόμου, αποτελεί την κατά βάση λειτουργικότητα του ατόμου^[54]. Εκτελεστικές δραστηριότητες, όπως η διεκπεραίωση καθημερινών εξωτερικών δραστηριοτήτων το μαγείρεμα, οι μετακινήσεις, η αντοχή και η βάρδια μπορούν να επηρεαστούν^[55]. Η αξιολόγηση της λειτουργικής κατάστασης θεωρείται ένα κατάλληλο εργαλείο για την ερμηνεία της υγείας των νεοπλασματικών ασθενών. Η έγκυρη και έγκαιρη διάγνωση του περιορισμού των φυσικών ικανοτήτων και δεξιοτήτων μπορεί να βοηθήσει στην εκτίμηση της εξέλιξης της νόσου^[56,57].

Για την αξιολόγηση της σωματικής κατάστασης των νεοπλασματικών ασθενών χρησιμοποιήθηκαν εργαλεία για την αντικειμενική αξιολόγηση της μυϊκής δύναμης (χειροδυναμομέτρηση)^[6] και της λειτουργικής κατάστασης (ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group)^[7].

➤ Χειροδυναμομέτρηση (Hand Grip Strength – HGS)

Η δυναμομέτρηση των άνω άκρων με τη βοήθεια του δυναμόμετρου (Εικόνα 9), αποτελεί ένα αξιόπιστο εργαλείο μέτρησης της μυϊκής δύναμης και εντοπισμού μυϊκής έκπτωσης. Η μέτρηση γίνεται δύο φορές και στα δύο χέρια. Τα φυσιολογικά όρια έχουν οριστεί τα 30kg για τους άνδρες και για τις γυναίκες τα 20kg, ενδείξεις κάτω των φυσιολογικών ορίων αποτελεί ένδειξη σαρκοπενίας^[6].



Εικόνα 9. Δυναμόμετρο χειρολαβής

➤ Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)

Το εν λόγω ερωτηματολόγιο (βλ. Παράρτημα 6) περιλαμβάνει στοιχεία που αφορούν, την ικανότητα αυτοφροντίδας, την ικανότητα βάδισης, την εξάρτηση για φροντίδα του ασθενή από άλλα πρόσωπα. Η αξιολόγηση γίνεται με κλίμακα από το 0 (φυσιολογική λειτουργική κατάσταση) έως το 5 (θάνατος)^[7]. (Πίνακας 6)

Βαθμός	Δραστηριότητα	Διαταραχή λειτουργικότητας
0	Πλήρως ενεργός, ικανός να επιτελεί τις συνήθεις δραστηριότητες χωρίς περιορισμούς.	Καμία
1	Περιορισμένος σε φυσικές δραστηριότητες που απαιτούν προσπάθεια, αλλά περιπατητικός και ικανός να επιτελεί ελαφρά εργασία	Ελαφρά
2	Περιπατητικός και ικανός προς αυτοεξυπηρέτηση, αλλά ανίκανος να επιτελεί εργασία. Περισσότερο από 50% της ημέρας εκτός κρεβατιού	Μέτρια
3	Ικανός προς μερική μόνο αυτοεξυπηρέτηση. Περιορισμένος στο κρεβάτι ή την καρέκλα για περισσότερο από 50% της ημέρας	Βαριά
4	Πλήρως ανενεργός. Ανίκανος προς αυτοεξυπηρέτηση. Πλήρως κατάκοιτος	Απειλή της ζωής
5	Θάνατος	Θάνατος

Πίνακας 6. Η κλίμακα ECOG (Ανατύπωση από: 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)

6. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

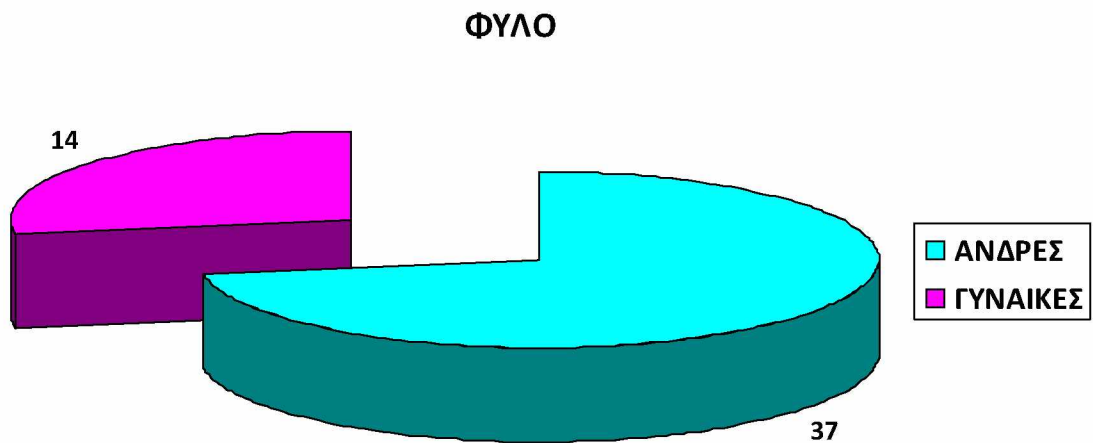
Η στατιστική ανάλυση και επεξεργασία των δεδομένων έγινε με το ειδικό λογισμικό IBM SPSS statistics version 20.0 για λογισμικό Windows (SPSS, Chicago, IL, USA). Η κανονικότητα της κατανομής των μεταβλητών αξιολογήθηκε με το Kolmogorov-Smirnov test. Οι αριθμητικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέσες τιμές (\pm) τυπική απόκλιση, ενώ η κατανομή της συχνότητας των μεταβλητών ορίζεται ως ποσοστό επί τις εκατό (%). Για την σύγκριση της συμφωνίας μεταξύ των κριτηρίων χρησιμοποιήθηκε ο δείκτης συμφωνίας κάπα (Cohen's kappa). Ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε το 5% ($p < 0.05$).

7. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

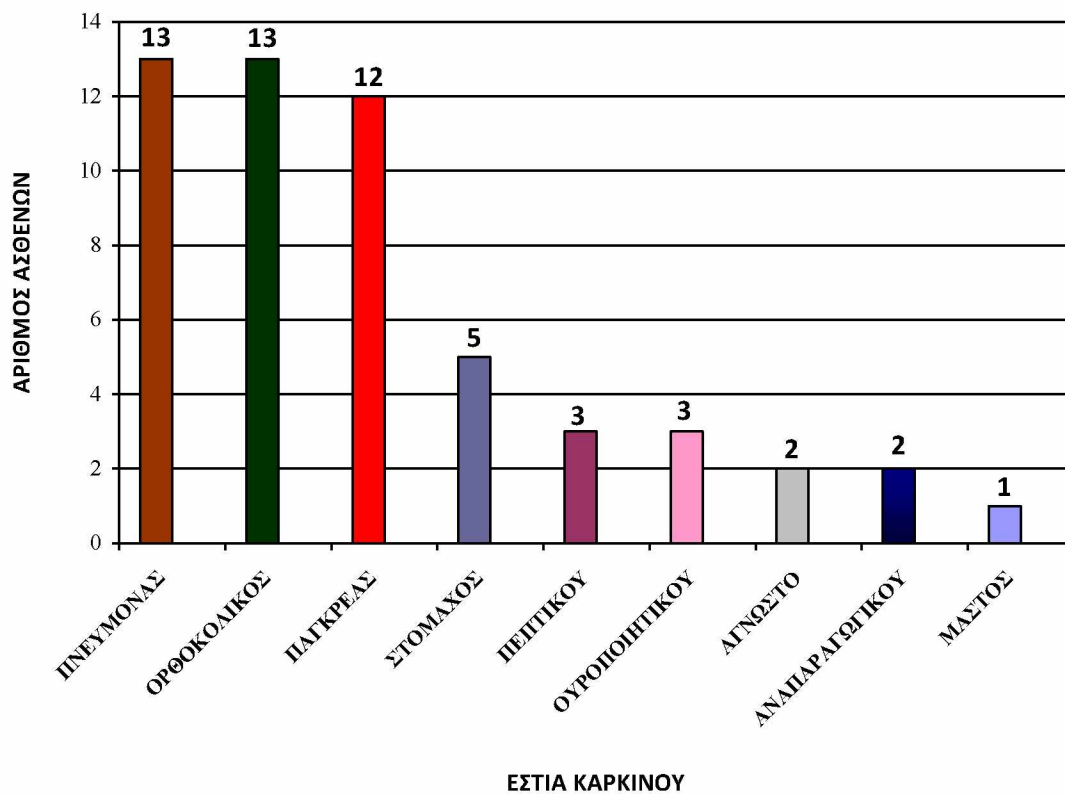
Στη μελέτη εντάχθηκαν 54 ασθενείς με μεταστατικά νεοπλασματικά νοσήματα πριν την έναρξη θεραπείας με 1^{ης} γραμμής σχήματα, από 47 - 89 ετών, εκ των οποίων η πλειοψηφία ήταν άνδρες και συγκεκριμένα οι 37 το 68,5% και οι 17 γυναίκες το 31,5%. (Γράφημα 1). Η συχνότητα των πρωτοπαθών εστιών παρατίθεται στον Πίνακα 7.

Γενικά χαρακτηριστικά		N(%)
Δείγμα Μελέτης		54 (100%)
Άνδρες		37 (68,5%)
Γυναίκες		17 (31,5%)
Εστία Νεοπλασίας	Πνεύμονα	13 (24,1%)
	Ορθοκολικοί	13 (24,1%)
	Πάγκρεας	12 (22,2%)
	Στόμαχος	5 (9,3%)
	Άλλου πεπτικού συστήματος	3 (5,6%)
	Αναπαραγωγικό Σύστημα	2 (3,7%)
	Ουροποιητικό Σύστημα	3 (5,6%)
	Μαστός	1 (1,9%)
	Άγνωστο	2 (3,7%)

Πίνακας 7. Γενικά χαρακτηριστικά μελέτης καταγραφής



Γράφημα 1. Φύλο δείγματος μελέτης



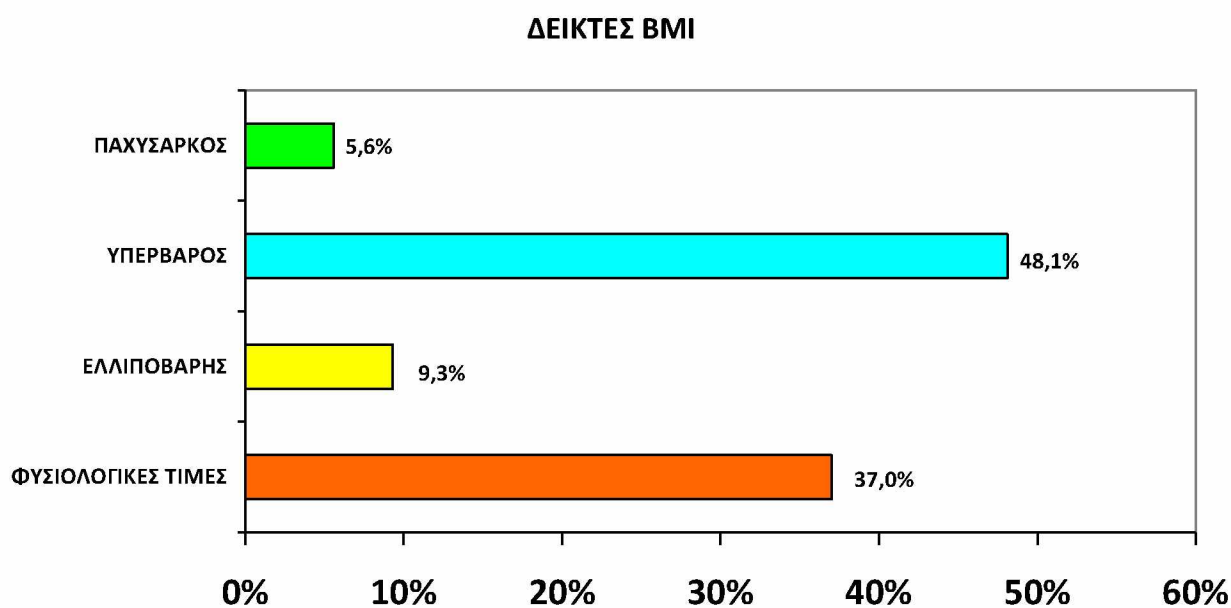
Γράφημα 2. Πρωτοπαθείς εστίες

Η ηλικία των ασθενών κυμαινόταν από 47 - 89 ετών, με μέση τιμή τα 72,6±9,8 έτη. Οι τιμές του ΔΜΣ κυμαινόταν από 15,8 - 34,5 kg/m², οι τιμές HGS με τη χρήση του δυναμόμετρου από 9,00 - 48,6 kg, τα επίπεδα CRP από 4 - 211mg/l με τη μέση τιμή να βρίσκεται 68,1±46,1mg/l. Οι μετρήσεις της μυϊκής μάζας με τη βοήθεια της ανάλυσης CT άνω κοιλίας στο ύψος του Ο3 σπονδύλου Lumbar Skeletal Muscle Index (LSMI), κυμαινόταν από 28,4 - 60,4 cm/m² με τις μέσες τιμές να εντοπίζονται από 43,1 ± 7,3. Η απώλεια βάρους των συμμετεχόντων μετά από 3 μήνες θεραπείας ήταν έως 16 kg, ενώ μετά από 6 μήνες εντοπίστηκαν ασθενείς να έχουν χάσει έως και 27,2 kg του σωματικού τους βάρους. (Πίνακας 8)

ΓΕΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ	MINIMUM	MAXIMUM	MEAN ± SD
Ηλικία	47	89	72,4 ± 9,8
BMI (kg/m ²)	15,80	34,50	24,9 ± 4,08
Απώλεια βάρους 3 μην (kg)	-16,50	9,70	-5,2 ± 5,5
Απώλεια βάρους 6 μην (kg)	-27,20	9,70	-8,4 ± 7,6
LSMI (cm/m ²)	28,40	60,40	43,1 ± 7,3
HGS (kg)	9,00	48,60	26,1 ± 8,7
CRP (mg/l)	4,00	211,00	68,1 ± 46,1

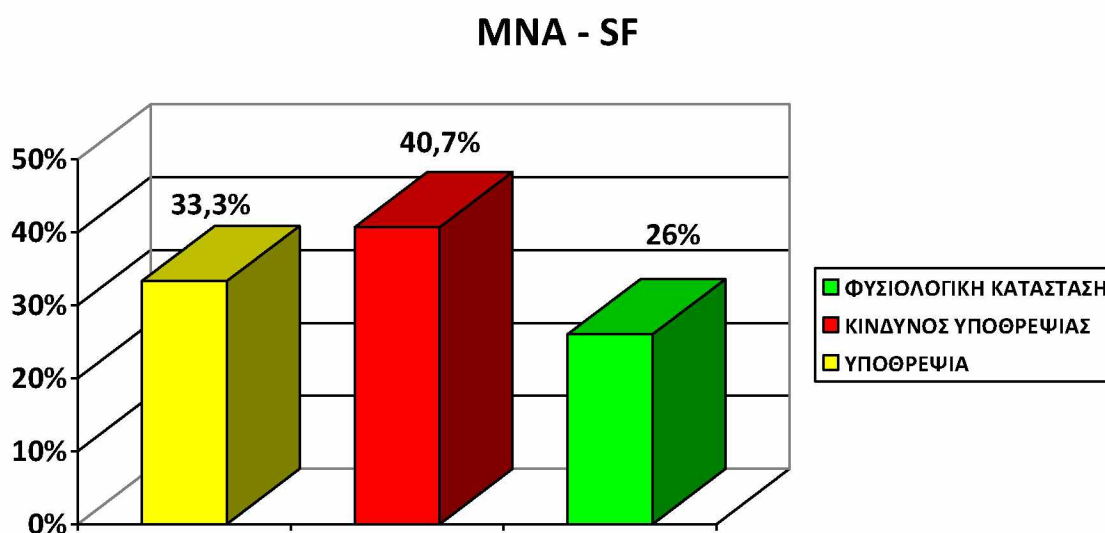
Πίνακας 8. Περιγραφικά χαρακτηριστικά της έρευνας

Σύμφωνα με τις μετρήσεις του ΔΜΣ το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών της μελέτης διαγνώστηκαν ως υπέρβαροι και συγκεκριμένα το 48,1% (n=26), το 9,3% (n=5) διαγνώστηκαν ως ελλιποβαρείς, το 5,6% (n=3) διαγνώστηκαν ως παχύσαρκοι και το 37,0% (n=20) παρουσίασαν φυσιολογικές τιμές BMI. (Γράφημα 3)



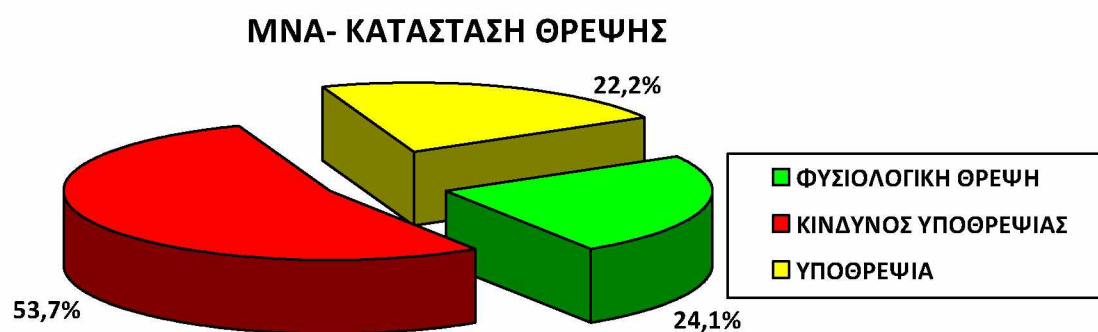
Γράφημα 3. Ανάλυση δεικτών BMI

Σύμφωνα με την εκδοχή του ερωτηματολογίου MNA-SF, η αξιολόγηση της κατάστασης θρέψης εντόπισε το μεγαλύτερο ποσοστό του δείγματος να είναι σε κατάσταση υποθρεψίας. Συγκεκριμένα, το 40,7% (n=22) διαγνώστηκαν με κίνδυνο υποθρεψίας, το 33,3% (n=18) με υποθρεψία, ενώ φυσιολογικές τιμές παρουσίασε το 26% (n=14). (Γράφημα 4)



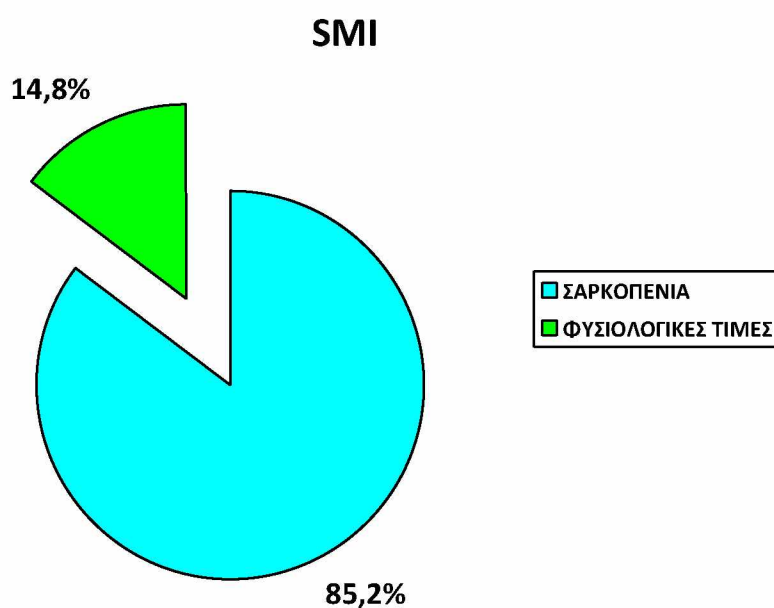
Γράφημα 4. Αξιολόγηση κατάστασης θρέψης σύμφωνα με το MNA – SF

Το ερωτηματολόγιο MNA-score για την εκτίμηση της κατάστασης θρέψης ανέδειξε ότι το 24,1% (n=13) παρουσίασε φυσιολογική κατάσταση θρέψης, ενώ η πλειοψηφία της μελέτης το 53,7% (n=29) παρουσίασε κίνδυνο υποθρεψιάς και το 22,2% (n=12) παρουσίασε εγκατεστημένη υποθρεψία. (Γράφημα 5)



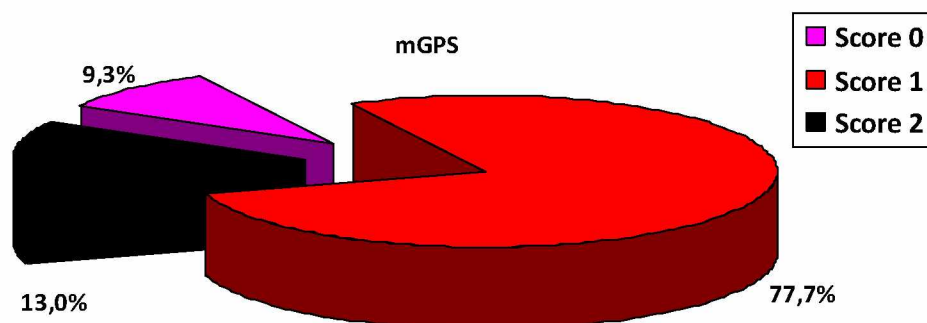
Γράφημα 5. Εκτίμηση κατάσταση θρέψης σύμφωνα με το MNA – SCORE

Σύμφωνα, με την ανάλυση σύστασης σώματος για τη διερεύνηση των τιμών της μυϊκής μάζας (LSMI) με τη βοήθεια της ανάλυσης CT άνω κοιλίας στο ύψος το Ο3, σαρκωπενία διαγνώστηκε στο 85,2% (n=46) των ασθενών της μελέτης. (Γράφημα 6)



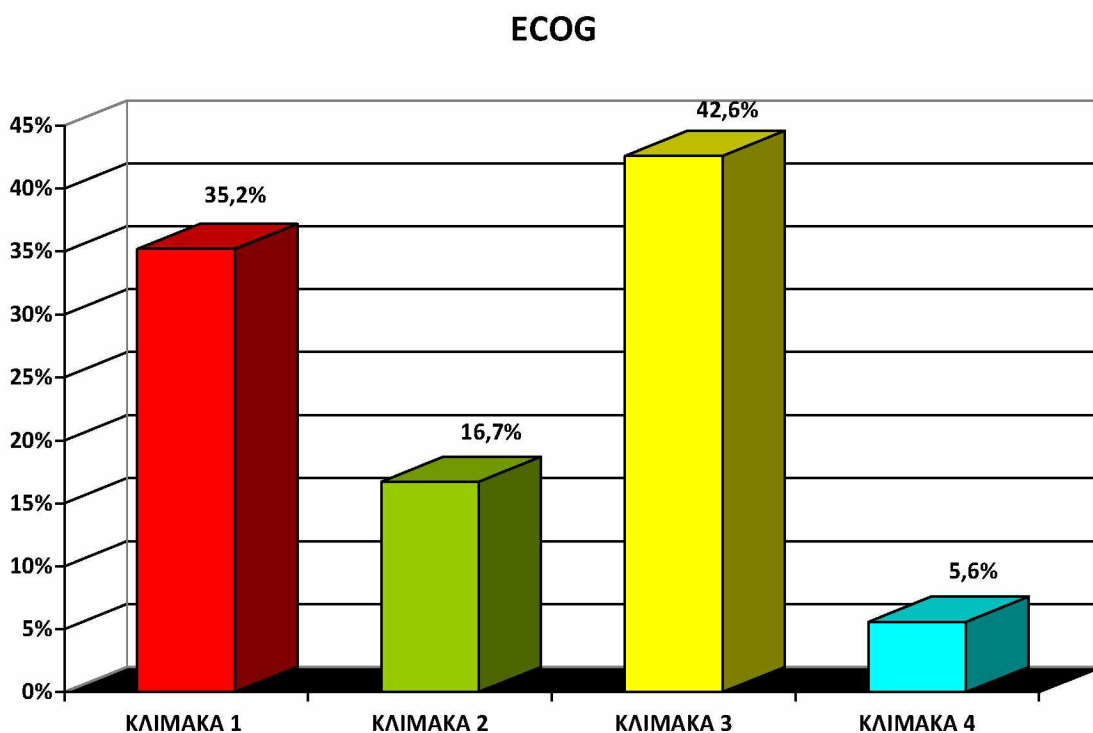
Γράφημα 6. Ανάλυση SMI σύστασης σώματος

Όσον αφορά τη βαθμολογία του mGPS που συνδυάζει τις μετρήσιμες τιμές της CRP και της αλβουμίνης ορού, η έρευνα ανέδειξε ότι: score 2 είχε το 13% των ασθενών (n=7), όπου οι τιμές της CRP >10 mg/l και της αλβουμίνης <35 g/l, score 1 το 77,7% των ασθενών (n=42) στους οποίους εντοπίστηκε CRP>10mg/l και score 0 είχε το 9,3% (n=5) όπου παρουσίασε φυσιολογικές τιμές αλβουμίνης και CRP. (Γράφημα 7)



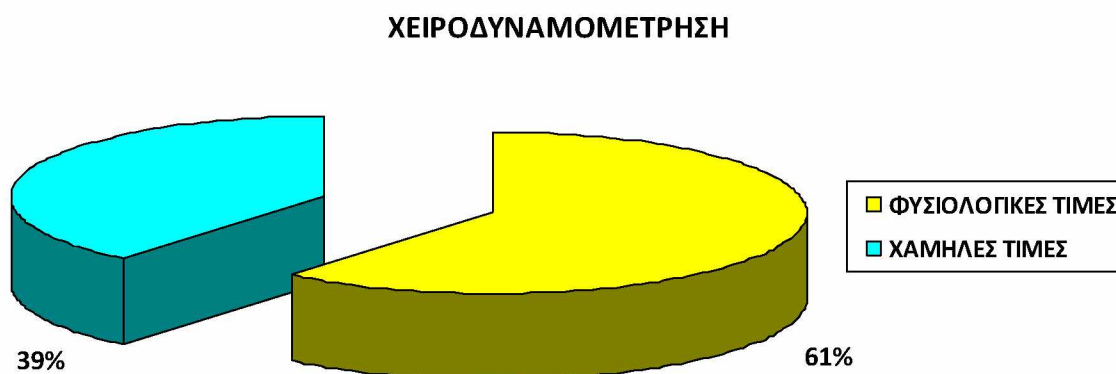
Γράφημα 7. Δείκτες μελέτης mGPS

Σύμφωνα με το ερωτηματολόγιο ECOG, στην κλίμακα 1 (ο ασθενής είναι περιορισμένος σε φυσικές δραστηριότητες που απαιτούν προσπάθεια, αλλά περιπατητικός και ικανός να επιτελεί ελαφρά εργασία) εντοπίστηκαν 19 ασθενείς το 35,2%, στην κλίμακα 2 (περιπατητικός και ικανός προς αυτοεξυπηρέτηση, αλλά ανίκανος να επιτελεί εργασία, περισσότερο από 50% της ημέρας εκτός κρεβατιού) βρέθηκε το 16,7% (n=9) των ασθενών. Η πλειοψηφία της μελέτης εντοπίστηκε στην κλίμακα 3 (ικανός προς μερική μόνο αυτοεξυπηρέτηση, περιορισμένος στο κρεβάτι ή την καρέκλα για περισσότερο από 50% της ημέρας), συγκεκριμένα το 42,6% (n=23) ,ενώ στην κλίμακα 4 ανίκανος προς αυτοεξυπηρέτηση - πλήρως κατάκοιτος, ανιχνεύθηκε το 5,6% (n=3) (Γράφημα 8)



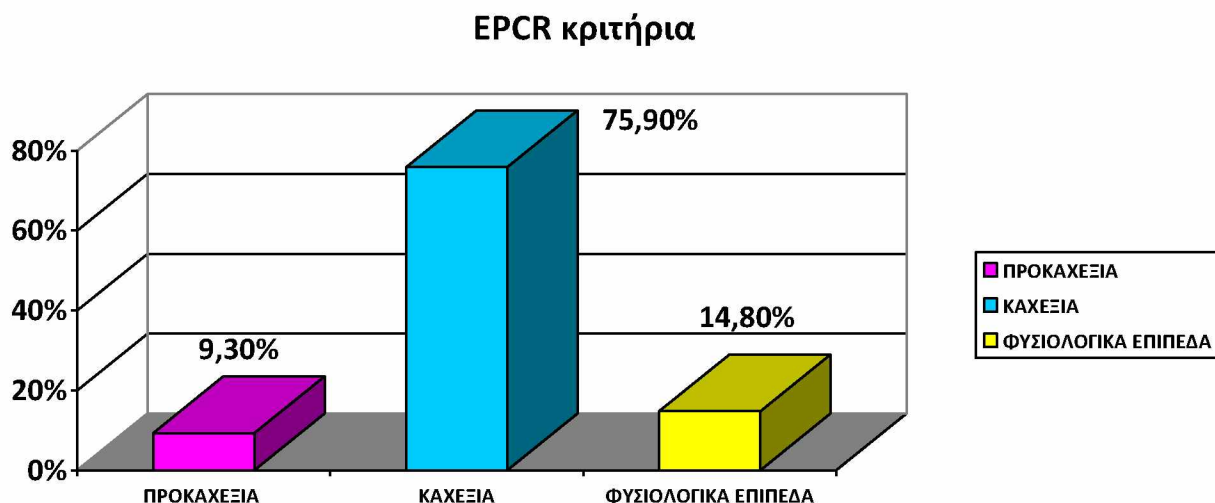
Γράφημα 8. Αξιολόγηση λειτουργικής κατάστασης με την κλίμακα ECOG

Η μέτρηση της μυϊκής δύναμης με τη χρήση δυναμόμετρου HGS ανέδειξε ότι πριν την έναρξη της 1^{ης} γραμμής θεραπείας, το μεγαλύτερο ποσοστό 61,1% (n=33) παρουσίασε φυσιολογικές τιμές, εν αντιθέσει με το 38,9% (n=21). (Γράφημα 9)



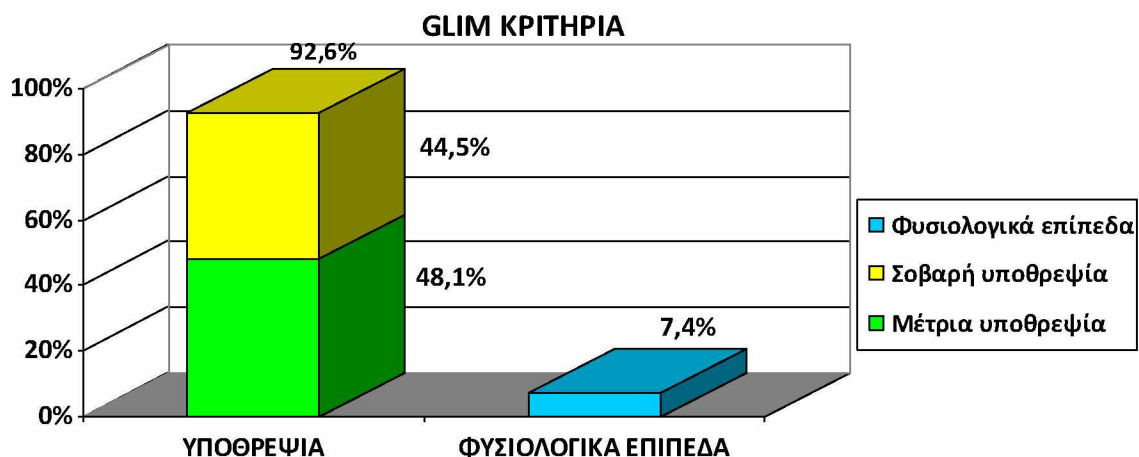
Γράφημα 9. Ανάλυση τιμών Χειροδυναμομέτρησης

Σύμφωνα με τα EPCR (Fearon και συνεργάτες) κριτήρια το 75,9% (n=41) διαγνώστηκε με καχεξία, το 9,3% (n=5) με προ καχεξία και το 14,8% (n=8) παρουσίασε φυσιολογικά επίπεδα. (Γράφημα 10)



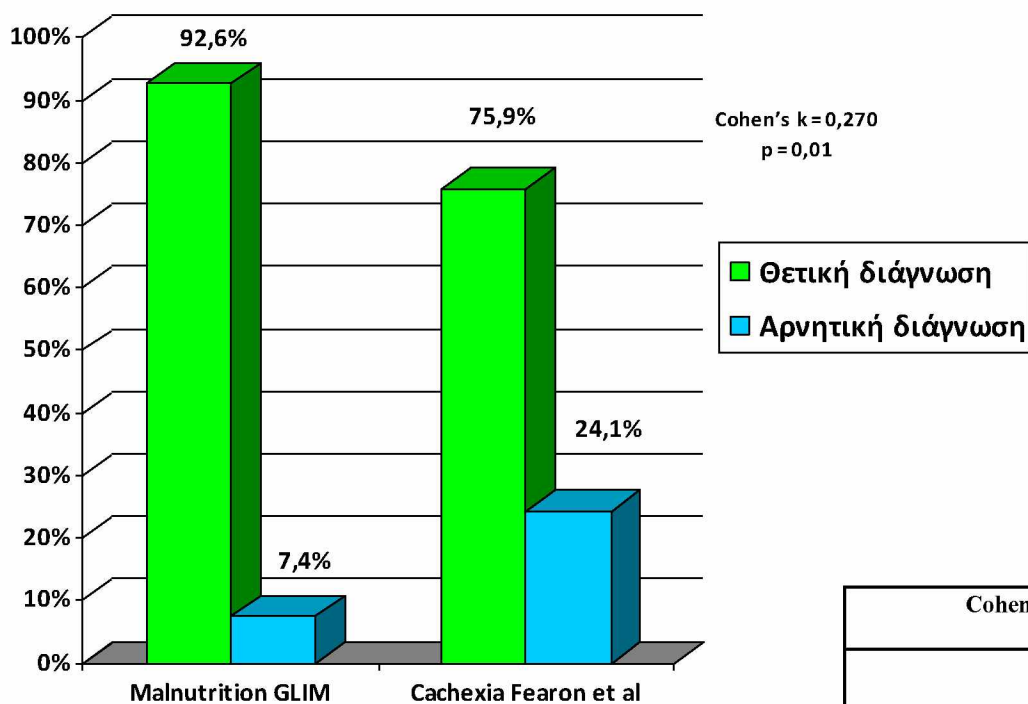
Γράφημα 10. Αξιολόγηση καχεξίας σύμφωνα με τα EPCR κριτήρια

Η ανάλυση των δεδομένων του δείγματος, σύμφωνα με τη σταδιοποίηση της υποθρεψίας των κριτηρίων GLIM, ανέδειξε ότι η συντριπτική πλειοψηφία του δείγματος διαγνώστηκε με υποθρεψία και συγκεκριμένα το 92,6% (n=50). Οι 24 ασθενείς (44,5%) διαγνώστηκαν με σοβαρή υποθρεψία και 26 ασθενείς (48,1%) με μέτρια υποθρεψία, εν αντιθέσει με το 7,4% (n=4) όπου δεν ανιχνεύθηκε υποθρεψία. (Γράφημα 11)



Γράφημα 11. Αξιολόγηση και σταδιοποίηση υποθρεψίας σύμφωνα με τα GLIM κριτήρια

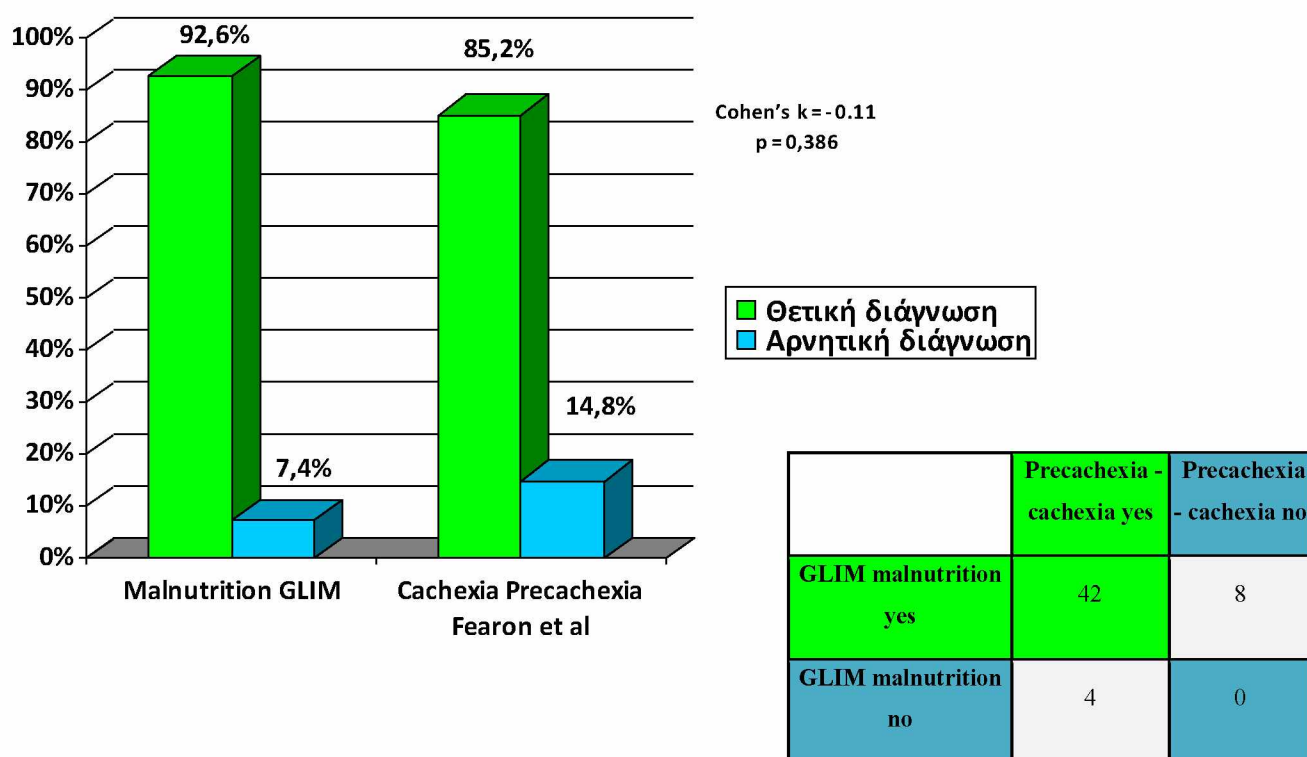
Η συγκριτική εκτίμηση των αποτελεσμάτων της έρευνας ανέδειξε ότι σύμφωνα με τα GLIM κριτήρια το 92,6% (n=50) των ασθενών διαγνώστηκε με υποθρεψία, ενώ με τα EPCR κατά Fearon et al κριτήρια στο 75,9% (n=41) εντοπίστηκε καρκινική καχεξία, χωρίς να υπολογίζονται τα περιστατικά που εντοπίστηκαν με προκαχεξία. Αντιθέτως, αρνητική διάγνωση σύμφωνα με τα GLIM κριτήρια είχε το 7,4% (n=4), ενώ το 24,1% (n=13) σύμφωνα με τα EPCR κατά Fearon et al κριτήρια. Τα κριτήρια δυσθρεψίας GLIM ανέχνυσαν τους καχεκτικούς ασθενείς με 97,6% ευαισθησία και 23,1% ειδικότητα και χαμηλή δύναμη συμφωνίας (fair strength of agreement) (Cohen's $k=0.270$, $p=0.01$). (Γράφημα 12)



	Cancer cachexia yes	Cancer cachexia no
GLIM malnutrition yes	40	10
GLIM malnutrition no	1	3

Γράφημα 12. Συγκριτική εκτίμηση καρκινικής καχεξίας (EPCR κριτήρια) με δυσθρεψία (GLIM)

Συμπεριλαμβάνοντας στη σύγκριση των κριτηρίων και τους ασθενείς με προ καχεξία, δεν φάνηκε να υπάρχει συμφωνία μεταξύ των GLIM και EPCR κριτηρίων. Συγκεκριμένα το 92,6% (n=50) των ασθενών διαγνώστηκε με υποθρεψία και το 85,2 % (n=46) αυτών διαγνώστηκε με προκαχεξία/καχεξία. Τα κριτήρια GLIM ανίχνευσαν τους καχεκτικούς και προκαχεκτικούς ασθενείς με 91,3% ευαισθησία και 0% ειδικότητα και χωρίς να υπάρχει συμφωνία μεταξύ των κριτηρίων (Cohen's k = -0.11, p = 0,386). (Γράφημα 13)



Γράφημα 13. Συγκριτική εκτίμηση καρκινικής καχεξίας - προκαχεξίας (EPCR κριτήρια) με δυσθρεψία (GLIM)

8. ΣΥΖΗΤΗΣΗ –ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στην παρούσα μελέτη διεξήχθη η εκτίμηση του επιπολασμού της καρκινικής καχεξίας και της δυσθρεψίας, μέσω των διεθνών διαγνωστικών κριτηρίων GLIM και EPCR σε νεοδιαγνωσμένους με μεταστατικά νοσήματα ογκολογικούς ασθενείς που επρόκειτο να υποβληθούν σε 1^{ης} γραμμής συστηματική θεραπεία. Επίσης, διερευνήθηκε η δύναμη της συμφωνίας (strength of agreement) μεταξύ αυτών των δύο διαγνωστικών κριτηρίων.

Σύμφωνα με το παρόν δείγμα της μελέτης, χρησιμοποιώντας τα GLIM κριτήρια σε σύνολο 54 ασθενών, το 92,6% (n= 50) των ασθενών διαγνώστηκαν με υποθρεψία, με το 44,5% (n= 24) αυτών να εμφανίζει σοβαρή υποθρεψία και το 48,1% (n= 26) μέτρια υποθρεψία, ενώ με βάση τα EPCR κριτήρια, το 75,9% (n= 41) των ασθενών διαγνώστηκε με καχεξία και το 9,3% (n= 5) με προ καχεξία.

Τα νέα κριτήρια GLIM ανίχνευσης της υποθρεψίας εμφάνισαν σχετικά χαμηλή ευαισθησία στην ικανότητα ανίχνευσης της καρκινικής καχεξίας. Τα κριτήρια δυσθρεψίας GLIM ανίχνευσαν τους καχεκτικούς ασθενείς με 97,6% ευαισθησία και 23,1% ειδικότητα και χαμηλή δύναμη συμφωνίας (Cohen's k= 0.270, p = 0.01).

Στη διεθνή βιβλιογραφία, λίγες είναι οι μελέτες που έχουν χρησιμοποιήσει τα GLIM κριτήρια για την ανίχνευση της υποθρεψίας σε νεοπλασματικούς ασθενείς. Σε μελέτη της Steer B. και των συνεργατών της το 2020, χρησιμοποιώντας τα GLIM κριτήρια για την ανίχνευση της υποθρεψίας, σε σύνολο 177 ασθενών με νεοπλασματικά νοσήματα και 25 ασθενών με μεταστατικά νεοπλασματικά νοσήματα κεφαλής και τραχήλου, 22,6% (n= 40) των ασθενών διαγνώστηκαν με υποθρεψία, 8,0% (n= 15) ανιχνεύθηκε με μέτρια υποθρεψία, 13,3% (n= 25) με σοβαρή υποθρεψία, ενώ το 72,9% (n= 137) δεν εμφάνισε υποθρεψία^[58]. Σε μελέτη της Einarsson S. και των συνεργατών της το 2020, σε 210 ασθενείς με νεοπλασίες κεφαλής τραχήλου διαφόρων σταδίων (I – IV), αξιολογήθηκε η εμφάνιση υποθρεψίας με τη χρήση των κριτηρίων GLIM πριν την έναρξη της θεραπείας, αλλά και σε διαφορετικές χρονικές περιόδους μετά την έναρξη της θεραπείας. Στην αξιολόγηση η οποία διεξήχθη πριν την έναρξη θεραπείας, χρησιμοποιώντας όλους τους πιθανούς συνδυασμούς αιτιολογικών και φαινοτυπικών κριτηρίων, 33 ασθενείς (15,7%) από τους 210 διαγνώστηκαν με υποθρεψία^[59].

Στην παρούσα μελέτη φαίνεται να υπερεκτιμάται η υποθρεψία, ίσως εξαιτίας του γεγονότος ότι οι ασθενείς με μεταστάσεις εμφανίζουν συχνά φλεγμονή με αυξημένα επίπεδα CRP, ένα από τα αιτιολογικά κριτήρια που φάνηκε να εμφανίζεται στους περισσότερους από τους ασθενείς της συγκεκριμένης μελέτης και συγκεκριμένα στο 90,7%.

Αρκετές μελέτες έχουν διερευνήσει τον επιπολασμό της υποθρεψίας σε ογκολογικούς ασθενείς κατά τη διάγνωση της νόσου, χρησιμοποιώντας διάφορα εργαλεία για την αξιολόγηση και την ανίχνευση της υποθρεψίας. Ενδεικτικά, ένα από αυτά τα εργαλεία είναι το MNA που έχει

χρησιμοποιηθεί με επιτυχία στην αξιολόγηση του διατροφικού κινδύνου και της υποθρεψίας σε ογκολογικούς ασθενείς^[8]. Σε μελέτη των Gioulbasanis I. και συνεργατών του χρησιμοποιώντας το εργαλείο MNA, σε σύνολο 173 ασθενών με μεταστατικά νεοπλασματικά νοσήματα του πνεύμονα πριν την έναρξη θεραπείας, το 46,2% (n= 80) διαγνώστηκε με κίνδυνο υποθρεψίας και το 26,0% (n= 45) παρουσίασε εγκατεστημένη υποθρεψία^[60]. Σε μελέτη των Bourdel-Marchasson I και συνεργατών συσχετίστηκε η διάγνωση υποθρεψίας με υψηλά ποσοστά θνησιμότητας σε άτομα με νεοπλασματικά νοσήματα, χρησιμοποιώντας το ερωτηματολόγιο MNA. Σύμφωνα με τη μελέτη, σε σύνολο 606 ασθενών το 12,9% (n=78) διαγνώστηκαν με υποθρεψία και το 52,3% (n= 317) με κίνδυνο υποθρεψίας^[61]. Μελέτη των Muscaritoli M και συνεργατών χρησιμοποιώντας το εργαλείο MNA, σε σύνολο 936 ασθενών με μεταστατικά νεοπλασματικά νοσήματα, όπου το 13,6% (n= 127) των ασθενών ανιχνεύθηκε με υποθρεψία, ενώ σε κίνδυνο υποθρεψίας το 48,8% (n= 457) των ασθενών^[62]. Αξίζει να αναφερθεί, ότι για τον έλεγχο του διατροφικού κινδύνου και την κατάσταση θρέψης πριν την έναρξη θεραπείας σε ογκολογικούς ασθενείς έχει χρησιμοποιηθεί και το εργαλείο Nutritional Risk Screening-2002 (NRS-2002), όπου από μελέτες των Orell - Kotikangas H και συνεργατών, διαφαίνεται ότι αποτελεί ένα αξιόπιστο δείκτη υποθρεψίας και ένα έγκυρο εργαλείο για τον έλεγχο της διατροφής σε ασθενείς με καρκίνο εγκεφάλου και τραχήλου πριν από την θεραπεία και συγκεκριμένα σε μελέτη 65 ατόμων για διατροφικό κίνδυνο στο 28% το NRS-2002 μπόρεσε να προβλέψει την υποθρεψία, τόσο στους άνδρες (p <0,001), όσο και στις γυναίκες (p <0,05)^[63].

Μελέτη των Bozzetti F και συνεργατών, σε σύνολο 1453 ασθενών με νεοπλασματικές ασθένειες, ανίχνευσαν με τη χρήση του πρωτοκόλλου NRS-2002 διατροφικό κίνδυνο στο 32% του δείγματος ήδη κατά τη διάγνωση^[64]. Το 2005, μελέτη των Segura A. και συνεργατών σε σύνολο 781 νεοπλασματικών ασθενών χρησιμοποιώντας το ερωτηματολόγιο Scored Patient Generated-Subjective Global Assessment (SPG-SGA), ανίχνευσε διατροφικό κίνδυνο σε περισσότερο από 50% του δείγματος^[65]. Σε μελέτη των Hébuterne X και συνεργατών, με τη χρήση των εργαλείων BMI και NRS, σε σύνολο 1903 ασθενών, όπου το 56% (n= 1066) εμφάνισε πρωτοπαθείς και το 44% (n= 837) μεταστατικές νεοπλασματικές ασθένειες, εντοπίστηκε το 39% και το 45,9% των ασθενών αντίστοιχα, να υποσιτίζονται^[66].

Στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιούνται τα προσφάτως προτεινόμενα κριτήρια GLIM για την διάγνωση της υποθρεψίας και συγκρίνονται με τα EPCR. Τα GLIM φαίνεται να έχουν σχετικά χαμηλή ευαισθησία στην ικανότητα ανίχνευσης της καρκινικής καχεξίας, ωστόσο κρίνεται απαραίτητη η ανίχνευση μεγαλύτερου δείγματος, καθώς επίσης και επιπλέον έρευνες και να αξιολογηθεί η χρήση των κριτηρίων GLIM σε ογκολογικούς ασθενείς.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott - Williams & Wilkins Publishers 2001.
2. 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 November; 42(1): p. 31-41.
3. 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.
4. Fan H, Shao Z-Y, Xiao Y-Y, Xie Z-H, Chen W, Xie H, et al. Comparison of the Glasgow Prognostic Score (GPS) and the modified Glasgow Prognostic Score (mGPS) in evaluating the prognosis of patients with operable and inoperable non-small cell lung cancer. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2016 Feb 11; 142(6):1285–97.
5. 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 Feb; 38(1):1–9.
6. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, and 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 Apr 13; 39(4):412–23.
7. 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.
8. Vellas B, Guigoz Y, Garry PJ, Nourhashemi F, Bennahum D, Lauque S, et al. The mini nutritional assessment (MNA) and its use in grading the nutritional state of elderly patients. *Nutrition*. 1999 Feb; 15(2):116–22.
9. Cederholm T, Bosaeus I, Barazzoni R et al. Diagnostic criteria for malnutrition—an ESPEN consensus statement. *Clin Nutr*. 2015; 34:335-340.
10. White JV, Guenter P, Jensen G, Malone A, Schofield M, et al. Consensus Statement: Academy of Nutrition and Dietetics and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2012 Apr 24; 36(3):275–83.
11. 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 Feb; 38(1):1–9.

12. Brody T. *Nutritional Biochemistry*. 2nd ed. San Diego: Academic Press; 1998.
13. McKinnell RG, Parchment RE, Perantoni AO, Pierce BG. *The Biological Basis of Cancer*. 1st ed. Cambridge: Cambridge University Press; 1998.
14. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2018 Sep 12; 68(6):394–424.
15. <https://www.who.int/topics/cancer/en>
16. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/300-greece-fact>
17. Soeters PB, Reijven PLM, van Bokhorst-de van der Schueren MAE, Schols JMGA, Halfens RJG, Meijers JMM, et al. A rational approach to nutritional assessment. *Clinical Nutrition*. 2008 Oct; 27(5):706–16.
18. Arends, J., Bachmann, P., Baracos, V., Barthelemy, N., Bertz, H., Bozzetti, F., Fearon, K., Hütterer, E., Isenring, E., Kaasa, S. and Krznaric, Z., 2017. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clinical Nutrition*, 36(1), pp.11-48.
19. Zhang X, Pang L, Sharma SV, Li R, Nyitray AG, Edwards BJ. Prevalence and factors associated with malnutrition in older patients with cancer. *Journal of Geriatric Oncology* 2019 Sep; 10(5):763–9.
20. Ryan AM, Power DG, Daly L, Cushen SJ, Ní Bhuachalla É, Prado CM. Cancer-associated malnutrition, cachexia and sarcopenia: the skeleton in the hospital closet 40 years later. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2016 Jan 20; (2):199–211.
21. Frowen J, Hughes R, Skeat J. The prevalence of patient-reported dysphagia and oral complications in cancer patients. *Supportive Care in Cancer* 2019 Jun 15.
22. Saunders J, Smith T. Malnutrition: causes and consequences. *Clinical Medicine* 2010 Dec; 10(6):624–7.
23. 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.
24. Baracos VE, Martin L, Korc M, Guttridge DC, Fearon KCH. Cancer-associated cachexia. *Nature Reviews Disease Primers* 2018 Jan 18; 4(1).

25. Diffie GM, Kalfas K, Al-Majid S, McCarthy DO. Altered expression of skeletal muscle myosin isoforms in cancer cachexia. *American Journal of Physiology-Cell Physiology* 2002 Nov 1; 283(5):C1376–82.
26. Fearon K, Arends J, Baracos V. Understanding the mechanisms and treatment options in cancer cachexia. *Nature Reviews Clinical Oncology* 2012 Dec 4; 10(2):90–9.
27. Fearon KCH, Glass DJ, Guttridge DC. Cancer Cachexia: Mediators, Signaling, and Metabolic Pathways. *Cell Metabolism*. 2012 Aug; 16(2):153–66.
28. Klok MD, Jakobsdottir S, Drent ML. The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: a review. *Obesity Reviews*. 2007 Jan; 8(1):21–34.
29. Vaughan VC, Martin P, Lewandowski PA. Cancer cachexia: impact, mechanisms and emerging treatments. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2012 Oct 25.4(2):95–109.
30. 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.
31. Tisdale MJ. Mechanisms of Cancer Cachexia. *Physiol Rev*. 2009 April; 89(1): p. 381-410.
32. Banks WA. Anorectic effects of circulating cytokines: role of the vascular blood-brain barrier *Nutrition*. 2001.17:434–437.
33. Hellerstein MK, Meydani SN, Meydani M, Wu K, Dinarello CA. Interleukin-1-induced anorexia in the rat. Influence of prostaglandins. *J Clin Invest*. 1989; 84:228–235.
34. Torelli GF, Meguid MM, Moldawer LL, Edwards CK, Kim HJ, Carter JL, Laviano A, Rossi Fanelli F. Use of recombinant human soluble TNF receptor in anorectic tumor-bearing rats. *Is J Physiol*. 1999;277:850 - 855.
35. Aoyagi T, Terracina KP, Raza A, Matsubara H, Takabe K. Cancer cachexia, mechanism and treatment. *World Journal of Gastrointestinal Oncology* 2015; 7(4):17.
36. Laviano A, Meguid MM, Yang ZJ, Gleason JR, Cangiano C, Rossi Fanelli F. Cracking the riddle of cancer anorexia. *Nutrition*. 1996;12:706–710.
37. Tijerina AJ. The Biochemical Basis of Metabolism in Cancer Cachexia. *Dimensions of Critical Care Nursing*. 2004 Nov23 (6): 237–43.
38. Bonetto A, Aydogdu T, Kunzevitzky N, Guttridge DC, Khuri S, Koniaris LG, et al. STAT3 Activation in Skeletal Muscle Links Muscle Wasting and the Acute Phase Response in Cancer Cachexia. Parise G, editor. *PLoS ONE* 2011 Jul 20;6(7): e22538.

39. Dev R, Wong A, Hui D, Bruera E. The Evolving Approach to Management of Cancer Cachexia. *Oncology*. 2017 January; 31(1): p. 23-32.
40. 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.
41. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clinical Nutrition*. 2017 Feb; 36(1):11–48.
42. Argilés, J. M., Busquets, S., López-Soriano, F. J., Costelli, P. & Penna, F. Are there any benefits of exercise training in cancer cachexia? *J. Cachexia Sarcopenia Muscle* 3(2012), p73–76.
43. Granda-Cameron C, DeMille D, Lynch MP, Huntzinger C, Alcorn T, Levicoff J, et al. An Interdisciplinary Approach to Manage Cancer Cachexia. *Clinical Journal of Oncology Nursing*. 2010 Jan 1; 14(1):72–80.
44. Lundholm, K. et al. Anti-inflammatory treatment may prolong survival in undernourished patients with metastatic solid tumors. *Cancer Res*. 54. (1994) 5602–5606.
45. Fearon FC et al. Pappalardo et al. *Nutrition* 2015, Vidra N et al. *Nutr Cancer* 2016 GUT 2003.
46. Thorne JL, Moore JB, Corfe BM. Nutrition and cancer: evidence gaps and opportunities for improving knowledge. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2020 Mar 18; 1–6.
47. Porporato PE. Understanding cachexia as a cancer metabolism syndrome *Oncogenesis* 2016 Feb; 5(2):e200–e200.
48. Springer J, von Hehling 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.
49. Vaughan VC, Martin P, Lewandowski PA. Cancer cachexia: impact, mechanisms and emerging treatments. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2012 Oct 25; 4(2):95–109.
50. McMillan, Donald C. The systemic inflammation-based Glasgow Prognostic Score: A decade of experience in patients with cancer. *Cancer Treatment Reviews*. 2013. Vol. 39, Issue 5, 534- 540.
51. Tanco K, Vidal M, Arthur J, Delgado Guay M, Hui D, Liu D, et al. Testing the feasibility of using the Edmonton Symptom Assessment System (ESAS) to assess caregiver symptom burden. *Palliative and Supportive Care*. 2017 Mar 7; 16(1):14–22.
52. Hui D, Bruera E. The Edmonton Symptom Assessment System 25 Years Later: Past, Present, and Future Developments. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2017 Mar; 53(3):630–43.

53. Nelson M, Bingham S. Assessment of food consumption and nutrient intake. In Margetts BM and Nelson M “Design concepts in nutritional epidemiology. 2nd ed. Oxford University Press. Oxford, New York. 2006. pp 123-169. Gibson RS. Food consumption of individuals. In Gibson RS “Principles of Nutritional Assessment”. Oxford University Press. New York, Oxford. 1990a. pp. 37-54.
54. Overcash J. Assessing the Functional Status of Older Cancer Patients in an Ambulatory Care Visit. *Healthcare*. 2015 Sep 18; 3(3):846–59.
55. Lysack CL. Household and Neighborhood Safety, Mobility. In: *Handbook of Assessment in Clinical Gerontology*. Elsevier; 2010. p. 619–46.
56. 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*. 2012 Aug 24; 68(1):39–46.
57. Paineiras-Domingos LL, da Cunha Sá-Caputo D, Reis AS, Francisca Santos A, Sousa-Gonçalves CR, dos Anjos EM, et al. Assessment Through the Short Physical Performance Battery of the Functionality in Individuals With Metabolic Syndrome Exposed to Whole-Body Vibration Exercises. Dose-Response. 2018 Jul; 16(3).
58. Steer B, Loeliger J, Edbrooke L, Deftereos I, Laing E, Kiss N. Malnutrition Prevalence according to the GLIM Criteria in Head and Neck Cancer Patients Undergoing Cancer Treatment. *Nutrients*. 2020 Nov 13; 12(11):3493.
59. Einarsson S, Laurell G, Tiblom Ehrsson Y. Mapping the frequency of malnutrition in patients with head and neck cancer using the GLIM Criteria for the Diagnosis of Malnutrition. *Clinical Nutrition ESPEN*. 2020 Jun; 37:100–6.
60. 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 Apr; 22(4):835–41.
61. Bourdel-Marchasson I, Diallo A, Bellera C, Blanc-Bisson C, Durrieu J, Germain C, et al. One-Year Mortality in Older Patients with Cancer: Development and External Validation of an MNA-Based Prognostic Score. St-Pierre Y, editor. *PLOS ONE*. 2016 Feb 9; 11(2):e0148523.
62. Muscaritoli M, Lucia S, Farcomeni A, Lorusso V, Saracino V, Barone C, et al. Prevalence of malnutrition in patients at first medical oncology visit: the PreMiO study. *Oncotarget*. 2017 Aug 10; 8(45):79884–96.

63. 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. *Supportive Care in Cancer*. 2014 Nov 5; 23(6):1495–502.
64. Bozzetti F, Mariani L, Lo Vullo S, Amerio ML, Biffi R, et al. The nutritional risk in oncology: a study of 1,453 cancer outpatients. *Support Care Cancer*. 2012 Feb 7; 20(8):1919–28.
65. Segura A, Pardo J, Jara C, Zugazabeitia L, Carulla J, de las Peñas R, et al. An epidemiological evaluation of the prevalence of malnutrition in Spanish patients with locally advanced or metastatic cancer. *Clinical Nutrition*. 2005 Oct;24(5):801–14.
66. Hébuterne X, Lemarié E, Michallet M, de Montreuil CB, Schneider SM, Goldwasser F. Prevalence of Malnutrition and Current Use of Nutrition Support in Patients With Cancer. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2014 Jan 23; 38(2):196–204.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ

Παράρτημα 1

ΦΥΛΛΟ 1- BASELINE ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ									
ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ									
ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ									
Βασικά δημογραφικά στοιχεία:									
• Φύλο									
<input type="checkbox"/> Άνδρας									
<input type="checkbox"/> Γυναίκα									
• Ηλικία:									
• Ιστορικό καπνίσματος									
<input type="checkbox"/> Καπνιστής Χρόνια:..... Τσιγάρα/ημέρα:.....									
<input type="checkbox"/> Πρώην καπνιστής									
<input type="checkbox"/> Δεν έχει καπνίσει ποτέ									
• Επίπεδο εκπαίδευσης									
<input type="checkbox"/> Κανένα / απόφοιτος δημοτικού									
<input type="checkbox"/> Γυμνάσιο / Λύκειο									
<input type="checkbox"/> ΤΕΙ / Πανεπιστήμιο									
• Οικογενειακή κατάσταση									
<input type="checkbox"/> Άγαμος									
<input type="checkbox"/> Παντρεμένος/ Συζώντας με σύντροφο									
<input type="checkbox"/> Χωρισμένος/Διαζευγμένος									
<input type="checkbox"/> Χήρος									
Διαμένει:									
<input type="checkbox"/> Μόνος									
<input type="checkbox"/> Με σύζυγο/σύντροφο									
<input type="checkbox"/> Με παιδί μικρότερο από 18 ετών									
<input type="checkbox"/> Με κάποιον άλλο									
Επαγγελματική κατάσταση:									
<input type="checkbox"/> Πλήρους απασχόλησης									
<input type="checkbox"/> Μερικής απασχόλησης									
<input type="checkbox"/> Άνεργος/Οικιακά/Φοιτητής									
<input type="checkbox"/> Συνταξιούχος									
<input type="checkbox"/> Ανάπηρος									
Οικονομική κατάσταση (Κατά δήλωση του ασθενούς).									
<input type="checkbox"/> Καλή									
<input type="checkbox"/> Ικανοποιητική									
<input type="checkbox"/> Μέτρια									
<input type="checkbox"/> Κακή									


Παράρτημα 2

Smoking Status: 20 cigarettes/day for ≥ 20 years		YES	NO
Ανθρωπομετρία:			
Υψος (Μέτρα):	_____		
Παρόν σωματικό βάρος (κιλά):	_____		
Βάρος πριν 3 μήνες (+/- 2 εβδομάδες):	_____		
Βάρος πριν 6 μήνες (+/- 2 εβδομάδες):	_____		
Σύνηθες βάρος προ νόσου:	_____		
ΔΜΣ:			
Απώλεια βάρους στους 3 μήνες:			
Απώλεια βάρους στους 6 μήνες:			

Πηγή πληροφόρησης	
Μέτρηση	Ασθενής
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Παράρτημα 3

Δοκιμασία	Τιμή	Ημερομηνία εξέτασης αίματος												
C- αντιδρώσα πρωτεΐνη (mg/l)														
Λευκωματίνη (g/l)														
LDH (U/ml)														
Απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων ($10^9/l$)														
Απόλυτος αριθμός λεμφοκυττάρων ($10^9/l$)														
Αριθμός αιμοπεταλίων ($10^9/l$)														
Αριθμός λευκοκυττάρων ($10^9/l$)														
Αιμοσφαιρίνη (g/dL)														



Επιμέτρησε:	Όνομα:	Όνομα:	Υψος (cm):	Ημερομηνία:
Φύλο:	Ηλικία:	Βάρος (kg):	Υψος (cm):	Ημερομηνία:

Συμπληρώστε την εθνική κατάσταση στα πλαίσια τους αντίστοιχους αριθμούς. Προσέχετε τους αριθμούς για την κατηγορία. Εάν το άσος είναι 11 ή λιγότερο, αναφέρετε με την αξιολόγηση για να συνεχίσετε. Βολιδολόγο για να δείτε Υπομονή.

Επίκριση

<p>A Έχει η πρόκληση τρεφής μισθεί κατά τη διάρκεια των τελευταίων 3 μηνών λόγω μείωσης της όρεξης, λόγω διαταραχών πέψης, λόγω θύλακας, μείωσης ή κενότητας:</p> <p>0 = Έδωσε/δεν έδωσε πρόκληση τρεφής 1 = Κάτω μείωση πρόκλησης τρεφής 2 = Κάτω μείωση πρόκλησης τρεφής 3 = Κάτω απουσία πρόκλησης τρεφής</p> <p>B Αποκλιση βάρους κατά τη διάρκεια των 3 τελευταίων μηνών</p> <p>0 = σταθερά βάρους μεγαλύτερη από 3 ελάτ 1 = < 6% γυναικεία 2 = σταθερά βάρους από 1 έως 3 ελάτ 3 = κάτω σταθερά βάρους</p> <p>F Κοπώση/πληξία</p> <p>0 = Δείχνει/δεν δείχνει συμπτώματα σε κούραση 1 = μη δείχνει/δεν δείχνει συμπτώματα σε κούραση αλλά γυρίζει να βάλει λίγο από το σπίτι 2 = βραδύς κατά τον ύπνο 0 = να 2 = όχι</p> <p>E Νευρομυϊκή αδυναμία:</p> <p>0 = οποιεί/δεν οποιεί/κινείται 1 = λιγότερο συχνά 2 = γυρίζει/συνεχώς πρόκληση</p> <p>ΣΤ Ο Δείκτης Μείζονος Στάθους του ασθενούς είναι:</p> <p>0 = ΔMI < 19 1 = 19 < ΔMI < 21 2 = 21 < ΔMI < 23 3 = ΔMI > 23</p> <p>Σκορ επίκρισης (σύνολο max. 14 βαθμοί)</p> <table style="width: 100%;"> <tr> <td>12-14 βαθμοί</td> <td>Φυσιολογικά επίπεδα βάρους</td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>8-11 βαθμοί</td> <td>Κάτω/υπομονή</td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>0-7 βαθμοί</td> <td>Υποσιτισμένος</td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> </table> <p>Για περισσότερη ή σε βάθος αξιολόγηση, αναφέρετε με τις επιμέτρησης ZH</p>	12-14 βαθμοί	Φυσιολογικά επίπεδα βάρους	<input type="checkbox"/>	8-11 βαθμοί	Κάτω/υπομονή	<input type="checkbox"/>	0-7 βαθμοί	Υποσιτισμένος	<input type="checkbox"/>	<p>I Ποιος πόνος γίνεται πριν ο ασθενής καθίσει/σταθεί:</p> <p>0 = 1 μέτρο 1 = 2 μέτρα 2 = 3 μέτρα 3 = 4 μέτρα</p> <p>ΙΑ Επιπλοκή κίνησης πρωκτικής πρόκλησης</p> <p>• τοποθετούν 1 μέτρο γυμναστικής (βάρος, ύψος, τύπος) γιατρών • 2 ή περισσότερες μέτρησης σωρού ή δοκιμής στο έδαφος • κέρως ή/και κούραση καθίσει/σταθεί</p> <p>0,0 = όχι/όχι 0,1 να 0,5 = ελάτ 2 να 1,0 = ελάτ 3 να</p> <p>ΙΒ Κοπώση/πληξία 2 ή περισσότερες μέτρησης πρωκτικής ή λεγόμενων καθίσει/σταθεί</p> <p>0 = όχι 1 = να</p> <p>ΙΓ Πόση ποσότητα υγρών (νερό, χυμός, εσπ., τσάι, γάλα) πίνει καθίσει/σταθεί:</p> <p>0,0 = λιγότερο από 3 ποτήρια 0,5 = 3 έως 5 ποτήρια 1,0 = περισσότερο από 5 ποτήρια</p> <p>ΙΔ Τρόπος σίτησης</p> <p>0 = οποιεί/δεν οποιεί/κινείται 1 = σίττει/δεν σίττει με τη χρήση βοήθειας 2 = σίττει μόνο του χωρίς βοήθεια</p> <p>ΙΕ Αυτοβλάβη της κατάστασης βάρους του:</p> <p>0= βλάβη σε ένα υπομονή 1 = < 6% μείωση στην κατάσταση βάρους του 2 = < 6% βλάβη στη κατάσταση βάρους του 3 = < 6% βλάβη στην κατάσταση βάρους του</p> <p>ΙΖ Σίτηση με άλλα στοιχεία όπως τσάι, κρέμα, γάλα κ.λπ. για σίτηση:</p> <p>0,0 = όχι/όχι 0,1 να 0,5 = < 6% γυναικεία 1,0 = ελάτ 2 να/ή 2,0 = καθίσει/σταθεί</p> <p>Ζ Πηχτήρας βάρους σε cm του ασθενούς</p> <p>0,0 = 19 < 21 0,5 = 21 < 19 < 22 1,0 = 19 < 22</p> <p>Η Πηχτήρας ύψους/βάρους σε cm του ασθενούς</p> <p>0 = 19 < 31 1 = 19 < 31</p> <p>Σκορ Αξιολόγησης (max. 16 βαθμοί)</p> <p><input type="checkbox"/></p>
12-14 βαθμοί	Φυσιολογικά επίπεδα βάρους	<input type="checkbox"/>								
8-11 βαθμοί	Κάτω/υπομονή	<input type="checkbox"/>								
0-7 βαθμοί	Υποσιτισμένος	<input type="checkbox"/>								

<p>Η Χρησιμοποιεί περισσότερο από 3 συντηρησιμότητα φάρμακα την ημέρα</p> <p>0 = να 1 = όχι</p> <p>Θ Έχει ασθένειες:</p> <p>0 = να 1 = όχι</p>	<p>Σκορ Επίκρισης</p> <p><input type="checkbox"/></p>
<p>Συνολική Αξιολόγηση (max. 30 βαθμοί)</p> <p><input type="checkbox"/></p>	<p>Σκορ Επίκρισης</p> <p><input type="checkbox"/></p>

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ (max. 30 βαθμοί)

24-30 βαθμοί	<input type="checkbox"/>	Φυσιολογικά επίπεδα βάρους
17-23,5 βαθμοί	<input type="checkbox"/>	Κάτω/υπομονή
Αντίστοιχο 17 βαθμοί	<input type="checkbox"/>	Υποσιτισμένος

Mini Nutritional Assessment (MNA)® is a trademark of Nestle Nutrition Institute. © Nestle Nutrition Institute, 2008. All rights reserved. For more information, please contact Nestle Nutrition Institute, 2008. All rights reserved. For more information, please contact Nestle Nutrition Institute, 2008. All rights reserved.

Παράρτημα 5

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

Παράρτημα 6

ECOG Performance Status	
<p><i>These scales and criteria are used by doctors and researchers to assess how a patient's disease is progressing, assess how the disease affects the daily living abilities of the patient, and determine appropriate treatment and prognosis. They are included here for health care professionals to access.</i></p>	
ECOG PERFORMANCE STATUS*	
Grade	ECOG
0	Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction
1	Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light house work, office work
2	Ambulatory and capable of all selfcare but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of waking hours
3	Capable of only limited selfcare, confined to bed or chair more than 50% of waking hours
4	Completely disabled. Cannot carry on any selfcare. Totally confined to bed or chair
5	Dead
<p>* As published in Am. J. Clin. Oncol.: Oken, M.M., Creech, R.H., Tormey, D.C., Horton, J., Davis, T.E., McFadden, E.T., Carbone, P.P.: Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 5:649-655, 1982.</p>	