



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



## ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**«Διατροφική αξιολόγηση με τη χρήση των ερωτηματολογίων  
MNA και PG-SGA σε ασθενείς με μεταστατικά νεοπλασματικά  
νοσήματα, πριν την έναρξη συστηματικής θεραπείας και  
συσχέτιση αυτών με την κλινική πορεία της νόσου»**

Κοντάνα Ευαγγελία

Ιατρός

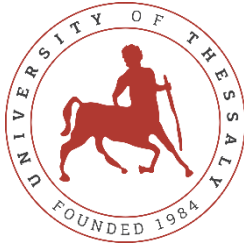
### ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

**Σαλούστρος Εμμανουήλ**, Επίκουρος Καθηγητής Ογκολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή  
Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Επιβλέπων Καθηγητής

**Καψωριτάκης Ανδρέας**, Καθηγητής Παθολογίας - Γαστρεντερολογίας, Τμήμα Ιατρικής,  
Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

**Μανωλάκης Αναστάσιος** Επίκουρος Καθηγητής Γαστρεντερολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή  
Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Λάρισα, 2022



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

---



**DIPLOMA THESIS**

**«Nutritional Assessment using the MNA And PG-SGA tools in  
patients with advanced cancer before the onset of chemotherapy  
and its association with clinical outcome»**

## ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ .....	5
ΠΕΡΙΛΗΨΗ .....	6
ABSTRACT .....	8
ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ .....	10
ΕΙΣΑΓΩΓΗ .....	11
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	12
1 ΚΑΡΚΙΝΟΣ.....	12
1.1 Ορισμός – Ετυμολογία .....	12
1.2 Επιπολασμός καρκίνου.....	12
1.2.1 Επιπολασμός καρκίνου παγκοσμίως .....	12
1.2.2 Επιπολασμός καρκίνου στην Ευρώπη.....	14
2 ΔΥΣΘΡΕΨΙΑ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ .....	15
3 ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΚΑΡΚΙΝΙΚΗΣ ΚΑΧΕΞΙΑΣ .....	18
3.1 Ορισμός καρκινικής καχεξίας .....	18
3.2 Στάδια καρκινικής καχεξίας .....	18
3.3 Παθοφυσιολογία.....	19
4 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΘΡΕΨΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ .....	24
4.1 Ανίχνευση διατροφικού κινδύνου .....	24
4.2 Διατροφική αξιολόγηση .....	25
4.2.1 Ανθρωπομετρικές παράμετροι .....	26
4.2.2 Βιοχημικές παράμετροι .....	28
4.2.3 Εργαλεία αξιολόγησης διατροφικής κατάστασης .....	31
5 ΣΚΟΠΟΣ ΚΑΙ ΕΠΙΜΕΡΟΥΣ ΣΤΟΧΟΙ ΕΡΕΥΝΑΣ .....	34
6 ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ .....	34
6.1 Πληθυσμός μελέτης –Κριτήρια ένταξης/αποκλεισμού .....	35
6.2 Σχεδιασμός- Υλοποίηση.....	35
6.2.1 Baseline καταγραφή .....	35
6.2.2 Επανεξέταση – Follow up .....	36
6.3 Στατιστική ανάλυση .....	37
7 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	37

7.1	Δημογραφικά Χαρακτηριστικά .....	37
7.2	Εργαλεία Διατροφικής Αξιολόγησης .....	43
7.3	Δείκτες Συστηματικής Φλεγμονής .....	44
7.4	Ανάλυση Επιβίωσης .....	45
7.5	Κλινική Έκβαση .....	50
8	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΣΥΖΗΤΗΣΗ .....	52
9	ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ – ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ .....	55
	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....	56
	ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α .....	61
	ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Β .....	62
	ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Γ .....	63
	ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Δ .....	64
	ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ε .....	65

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

*Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στα πλαίσια του Μεταπτυχιακού Προγράμματος με θέμα «Η διατροφή στην υγεία και στη νόσο» του τμήματος Ιατρικής Λάρισας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.*

*Για την πολύτιμη συνεισφορά τους στην εκπόνηση της μεταπτυχιακής μου διπλωματικής εργασίας θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά:*

*Τον επιβλέποντα καθηγητή Κο Σαλούστρο Εμμανουήλ, Επίκουρο Καθηγητή Ογκολογίας στο Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, για την προθυμία του να είναι ο επιστημονικά υπεύθυνος της παρούσας μελέτης.*

*Τον Κο Μιγδάνη Ιωάννη, Διαιτολόγο-Διατροφολόγο, υποψήφιο διδάκτωρα και επιστημονικό συνεργάτη του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, για την εξαιρετική συνεργασία μας, τη συνεχή καθοδήγηση, την πάντα άμεση ανταπόκρισή του με την παροχή γνώσεων και υποδείξεων καθ' όλη τη διάρκεια συγγραφής της παρούσας διπλωματικής εργασίας.*

*Το προσωπικό της Α Παθολογικής Ογκολογικής Κλινικής του Αντικαρκινικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης “Θεαγένειο” που παρείχαν ένα γόνιμο ερευνητικό πεδίο για την ολοκλήρωση του πειραματικού τμήματος αυτής της μελέτης.*

*Ευχαριστώ από καρδιάς όλους τους συμμετέχοντες- ασθενείς, οι οποίοι με διάθεση να συμμετέχουν στο παρόν πόνημα αφιέρωσαν τον πολύτιμο τους χρόνο.*

*Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου για την αμέριστη υποστήριξη και εμπιστοσύνη σε κάθε μου εγχείρημα.*

*Ευχαριστώ*

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Σκοπός:** Κύριος σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διατροφική αξιολόγηση ογκολογικών ασθενών με μεταστατικά νεοπλασματικά νοσήματα, πριν την έναρξη χημειοθεραπείας πρώτης γραμμής και η διερεύνηση της αλληλεπίδρασης της κατάστασης θρέψης με την έκβαση της νόσου.

**Μεθοδολογία:** Στη μελέτη συμμετείχαν 50 ασθενείς που εισήχθησαν στην Α Παθολογική Ογκολογική κλινική του Αντικαρκινικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης “Θεαγένειο” από τον Αύγουστο του 2021 έως και τον Μάιο του 2022 προς έναρξη χημειοθεραπείας 1ης γραμμής. Η συλλογή των δεδομένων πραγματοποιήθηκε πριν την έναρξη της χημειοθεραπείας (baseline καταγραφή) και επαναλήφθηκε κατά την εκτίμηση της ανταπόκρισης της νόσου με απεικονιστικό έλεγχο, ήτοι τρεις μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Για την αξιολόγηση της κατάστασης θρέψης των ασθενών έγινε χρήση των ερωτηματολογίων MNA και PG-SGA, ενώ παράλληλα πραγματοποιήθηκε καταγραφή ιατρικού ιστορικού, ανθρωπομετρικών και βιοχημικών παραμέτρων. Η αξιολόγηση της λειτουργικής κατάστασης έγινε με τη χρήση του Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS), ενώ η συστηματική φλεγμονή αξιολογήθηκε μέσω του modified Glasgow Prognostic Score (mGPS). Τέλος έγινε έλεγχος για την τοξικότητα της χημειοθεραπείας και καταγραφή της συνολικής επιβίωσης.

**Αποτελέσματα:** Η διάμεση ηλικία των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη ήταν 64 έτη (1<sup>st</sup>-3<sup>rd</sup> quartile) με το 52% αυτών (N=26) να ανήκουν στο γηριατρικό πληθυσμό με ηλικία άνω των >65 ετών. Η πλειοψηφία των ασθενών (60%) ήταν άνδρες (N=30), ενώ το 40% ήταν γυναίκες (N=20). Όσον αφορά στην εντόπιση του όγκου, το 40% των ασθενών είχε διαγνωστεί με κολοορθικό καρκίνο (N=20) ενώ ακολούθησαν ο καρκίνος στομάχου σε ποσοστό 22% (N=11) και ο καρκίνος πνεύμονα σε ποσοστό 14% (N=7). Ένα ποσοστό 42% των ασθενών είχε φυσιολογική κατάσταση θρέψης (N=21), 30% βρισκόταν σε κίνδυνο υποσιτισμού (N=15) και 28% ήταν ήδη υποσιτιζόμενοι (N=14) σύμφωνα με το MNA. Αντίστοιχα, σύμφωνα με το PG-SGA, 46% των ασθενών (N=23) είχαν καλή θρέψη (στάδιο A), 26% (N=13) των ασθενών εμφάνισαν μέτρια/πιθανή υποθρεψία (στάδιο B), και 28% (N=14) αυτών σοβαρή υποθρεψία (στάδιο Γ). Η ανάλυση επιβίωσης έδειξε πως η μέση επιβίωση των ασθενών διέφερε σημαντικά ανάμεσα στις κατηγορίες του MNA (10.8 μήνες vs 8 vs 3.5 μήνες για τις κατηγορίες που αναφέρθηκαν αντίστοιχα,  $P < 0.001$ ) αλλά και του PG-SGA (9.5 μήνες για τους ασθενείς σταδίου A και B vs 3 μήνες για τους ασθενείς σταδίου Γ,  $P = 0.004$ ). Σε μοντέλο πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης, φάνηκε πως η παρουσία υποθρεψίας σύμφωνα με το MNA σχετίστηκε με αύξηση του κινδύνου θανάτου κατά 9 φορές ( $P = 0.014$ ) σε σύγκριση με τους ασθενείς με φυσιολογικά επίπεδα θρέψης, μετά από διόρθωση για το φύλο, την ηλικία και την πρωτοπαθή εντόπιση. Η αντίστοιχη αύξηση

κινδύνου για υποσιτισμένους ασθενείς σύμφωνα με το PG-SGA score ήταν 6 φορές μεγαλύτερη ( $P = 0.011$ ). Επιπλέον, διαπιστώθηκε στατιστικώς σημαντική συσχέτιση μεταξύ της κατάστασης θρέψης των ασθενών και της τοξικότητας της θεραπείας, των αναβολών της χημειοθεραπείας, της ανταπόκρισης της νόσου, της λειτουργικής κατάστασης των ασθενών και της συμπτωματολογίας αυτών.

**Συμπεράσματα:** Η πλειοψηφία των ασθενών της μελέτης ανεξαρτήτως νεοπλασματος βρισκόταν σε κίνδυνο υποσιτισμού ή ήταν υποσιτισμένοι ήδη κατά την διάγνωση της νόσου. Ο διατροφικός κίνδυνος συσχετίστηκε και στις δυο περιπτώσεις με μειωμένη επιβίωση των ασθενών και μειωμένη ανταπόκριση στη θεραπεία, με το MNA να εμφανίζει ελαφρώς καλύτερη προγνωστική ικανότητα σε σχέση με το PG-SGA. Τα αποτελέσματα της μελέτης υποδηλώνουν την αναγκαιότητα αξιολόγησης της κατάστασης θρέψης των ασθενών με νεοπλασίες ως μέρος της ολιστικής αντιμετώπισης αυτών. Εκτενέστερες μελέτες χρειάζονται, προκειμένου να επιτευχθεί η έγκαιρη αξιολόγηση της κατάστασης θρέψης με ακόμη πιο αποτελεσματικά εργαλεία και κριτήρια.

**Λέξεις κλειδιά:** καρκίνος, καχεξία, διατροφική αξιολόγηση, MNA, PG-SGA

## ABSTRACT

**Purpose:** The main purpose of this study was the nutritional assessment of patients with metastatic cancer, before the onset of first-line chemotherapy and the association with nutritional status and the outcome of the disease.

**Methods:** The study involved 50 patients with metastatic cancer who received 1st line chemotherapy in the A Oncology Clinic of the Cancer Hospital of Thessaloniki "Theagenio" from August 2021 until May 2022. Data were collected before the onset of chemotherapy (baseline recording) and was repeated during the next disease response assessment by imaging control, i.e. three months after the initiation of treatment. The MNA and PG-SGA questionnaires were used to assess the nutritional status of the patients, while medical history, anthropometric and biochemical parameters were also recorded. Performance status was assessed by Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS), while systemic inflammation using the modified Glasgow Prognostic Score (mGPS). Chemotherapy toxicity and overall survival were also recorded.

**Results:** The median age of the patients was 64 years (1<sup>st</sup>-3<sup>rd</sup> quartile) with 52% of them (N=26) belonging to the geriatric population aged >65 years. The majority of patients (60%) were males, (N=30), while 40% were females (N=20). Regarding cancer type, 40% of the patients were diagnosed with colorectal cancer (N=20), followed by stomach cancer in 22% (N=11) and lung cancer in 14% (N= 7). Forty two percent of the patients had a normal nutritional status (N=21), 30% were at risk of malnutrition (N=15) and 28% were already malnourished (N=14) according to MNA. Similarly according to PG-SGA 46% of patients (N=23) were well nourished (stage A), 26% (N=13) had moderate/suspected malnutrition (stage B), and 28% (N=14) were severely malnourished (stage C), The survival analysis showed that the median survival of the patients differed significantly between the different categories of MNA (18.8 months vs 8 vs 3.5 months according to the categories mentioned before,  $P < 0.001$ ) and PG-SGA (9.5 months for stage A and B vs 3 months for stage (P = 0.004). In a multiple cox regression analysis model, it was shown that the presence of malnutrition according to MNA was associated with a 9-fold increased risk of death ( $p=0.014$ ) compared to patients with normal levels of nutrition, after correction for sex, age and primary location. Similarly increased risk for malnourished patients according to the PG-SGA score was 6-fold greater ( $P=0.011$ ). In addition, a statistically significant association was found between patients' nutritional status and toxicity, delay of therapies, response rate, patients' functional status, and symptoms.



**Conclusions:** The majority of patients regardless of cancer type were at risk of malnutrition or they were already malnourished at the time of diagnosis. Nutritional risk was associated in both cases with shorter overall survival as well as less efficacy of the administered treatment, with MNA showing slightly better prognostic and predictive power than PG-SGA. The results of the present study confirm the necessity of nutritional status assessment of cancer patients cancer as part of their holistic management. More extensive studies are needed, in order to reach safe conclusions and achieve the early assessment of the nutritional status with even more effective tools and criteria.

**Keywords:** cancer, cachexia, nutritional assessment, MNA, PG-SGA

## ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ

**BAT:** Brown Adipose Tissue

**BMI:** Body Mass Index

**CRP:** C-Reactive Protein

**ECOG-PS:** Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status

**ESAS:** Edmonton Symptom Assessment Scale

**MNA:** Mini Nutritional Assessment

**mGPS:** modified Glasgow Prognostic Score

**NPY:** NeuropeptideY

**LMF:** Lipid Mobilizing Factors

**TEE:** Total Energy Expenditure

**PG-SGA:** Patient-Generated Subjective Global Assessment

**POMC:** Proopiomelanocortin

**PS:** Performance Status

**REE:** Resting Energy Expenditure

**UCP:** Uncoupling Proteins

**WHO:** World Health Organisation

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Σε παγκόσμια κλίμακα παρατηρείται αύξηση της συχνότητας εμφάνισης του καρκίνου στον πληθυσμό καταλαμβάνοντας τη δεύτερη θέση στους στατιστικούς πίνακες των αιτιών θανάτου μετά τα καρδιαγγειακά συμβάματα [1].

Η δυσθρεψία αποτελεί μια κοινή διατροφική διαταραχή στους ογκολογικούς ασθενείς με επιπολασμό 26-42% [2] ενώ σε συγκεκριμένους τύπους καρκίνου (π.χ. παγκρέατος) το ποσοστό μπορεί να φτάσει το 85% των ασθενών [3]. Πρόκειται για ένα πολυπαραγοντικό φαινόμενο, το οποίο χαρακτηρίζεται από ανεπαρκή πρόσληψη θρεπτικών συστατικών και επιδρά αρνητικά στη λειτουργική κατάσταση (Performance Status, PS) του ασθενούς αποτελώντας παράλληλα ισχυρό προγνωστικό δείκτη ως προς την ανταπόκριση στη θεραπεία και την συνολική επιβίωση [4]. Υπολογίζεται ότι άνω του 20% των θανάτων των καρκινοπαθών μπορεί να αποδοθεί στη δυσθρεψία και τις συνέπειες της [2].

Η προοδευτική επιδείνωση της διατροφικής κατάστασης μπορεί να προκύψει είτε πρωτοπαθώς με την ανάπτυξη του συνδρόμου της καρκινικής καχεξίας, είτε ως αποτέλεσμα μιας πληθώρας δευτεροπαθών κλινικών καταστάσεων συμπεριλαμβανομένων των τοπικών επιδράσεων του όγκου, τοξικότητας της χημειοθεραπείας, διαταραχών του θυμικού (π.χ. κατάθλιψη) καθώς και παραγωγής κυτταροκινών [5].

Χαρακτηριστικά του συνδρόμου καρκινικής καχεξίας αποτελούν η απώλεια σωματικού βάρους με έντονο μυϊκό καταβολισμό και παρουσία συστηματικής φλεγμονής. Η επίπτωσή του συνδρόμου εξαρτάται από την εντόπιση της πρωτοπαθούς εστίας και το στάδιο της νόσου [6]. Υψηλότερα ποσοστά εμφανίζονται σε ασθενείς με καρκίνο ανώτερου πεπτικού και πνεύμονα, ενώ χαμηλότερη συχνότητα διαταραχής της κατάστασης θρέψης παρουσιάζουν ασθενείς με non Hodgkin λεμφώματα, σαρκώματα, οξεία μη λεμφοκυτταρική λευχαιμία και καρκίνο μαστού [7]. Το σύνδρομο της καρκινικής καχεξίας σχετίζεται με δυσμενείς κλινικές επιπτώσεις επιδρώντας αρνητικά στην κατάσταση υγείας των ασθενών με αύξηση του κινδύνου εμφάνισης επιπλοκών, μειωμένη ανοχή και ανταπόκριση στην θεραπεία και κατ' επέκταση χαμηλότερη ποιότητα ζωής καθώς και αυξημένη θνητότητα [6].

Αναδεικνύεται η αναγκαιότητα της έγκαιρης ανίχνευσης των ασθενών σε κίνδυνο υποθρεψίας ή με ήδη εγκατεστημένη υποθρεψία μέσω της διατροφικής αξιολόγησης, με στόχο την άμεση εφαρμογή διατροφικής παρέμβασης [5]. Βάσει των ανωτέρω, προτείνεται μελέτη καταγραφής της αξιολόγησης της κατάστασης θρέψης ασθενών με μεταστατικά νεοπλασματικά νοσήματα που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής και η διερεύνηση της συσχέτισης της με κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα της πορείας της νόσου.

## ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### **1 ΚΑΡΚΙΝΟΣ**

#### **1.1 Ορισμός – Ετυμολογία**

Ο όρος καρκίνος προήλθε από τον Ιπποκράτη (460–370 π.Χ.), ο οποίος θέλησε να περιγράψει τους καρκινικούς όγκους παρομοιάζοντάς τους με την εικόνα του κάβουρα (καρκίνου στα αρχαία ελληνικά). Ωστόσο, η νόσος είχε παρατηρηθεί ήδη από το 1600 π.Χ. όπως αποδεικνύεται από ευρήματα που πιστοποιούν την εμφάνιση οστεοσαρκώματος σε μούμιες στην Αρχαία Αίγυπτο και χειρόγραφα [8]. Εναλλακτικά, με την ίδια έννοια χρησιμοποιούνται οι όροι κακοήθεις όγκοι ή νεοπλάσματα.

Ο καρκίνος αποτελεί αντικείμενο έρευνας δεδομένων των σοβαρών ατομικών και κοινωνικών του επιπτώσεων. Η ανάπτυξη ενός νεοπλάσματος οφείλεται στη διαταραχή ισορροπίας ανάμεσα στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και την κυτταρική απόπτωση [9]. Η καρκινογένεση, κατά την οποία ένα φυσιολογικό κύτταρο μετατρέπεται σε καρκινικό, αποτελεί μια αλληλουχία πολλαπλών σταδίων. Η σταδιακή εξέλιξη περιλαμβάνει τον πολλαπλασιασμό νεοπλασματικών κυττάρων, την τοπική αύξηση του όγκου, τη διείσδυση και επέκταση στους παρακείμενους ιστούς και την μετάσταση δηλαδή την εξάπλωση του νεοπλάσματος μέσω αιμοφόρων αγγείων ή/και λεμφαγγείων σε απομακρυσμένους ιστούς και όργανα [10].

Ο ανεξέλεγκτος πολλαπλασιασμός των κυττάρων οφείλεται σε μεταλλάξεις των γονιδίων που ελέγχουν την κυτταρική διαίρεση (ογκογονίδια και ογκοκατασταλτικά γονίδια) [11]. Γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων διατροφικών παραγόντων, συμβάλλουν καθοριστικά τόσο στην ανάπτυξη της νόσου όσο και στην εξέλιξή της. Η βελτίωση της θρεπτικής κατάστασης έχει κλινικά οφέλη στη θεραπεία και στην ποιότητα ζωής [12].

#### **1.2 Επιπολασμός καρκίνου**

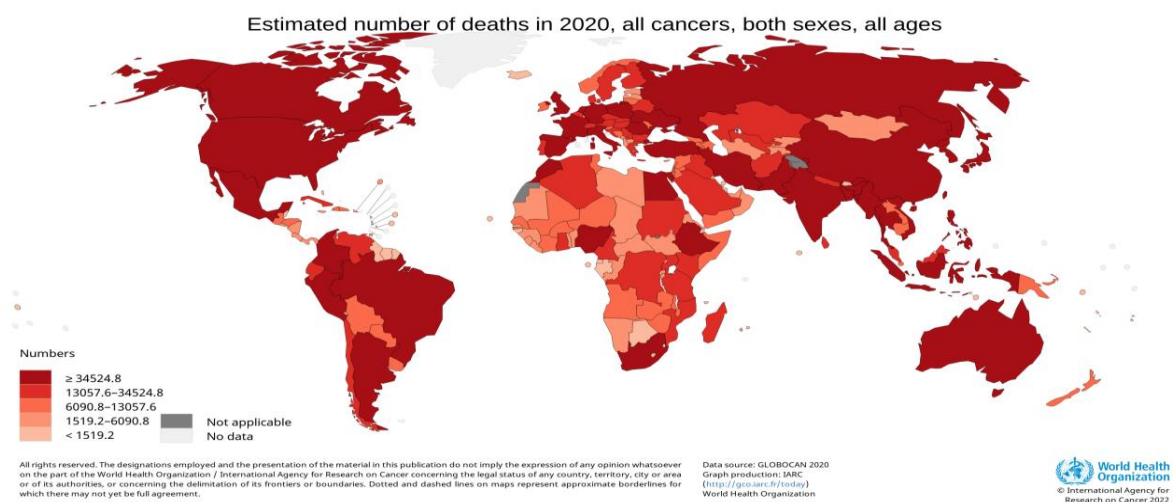
##### **1.2.1 Επιπολασμός καρκίνου παγκοσμίως**

Ο καρκίνος είναι μία από τις κύριες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας παγκοσμίως. Σύμφωνα με παγκόσμια κλίμακας στοιχεία του WHO [13], 19,3 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις καρκίνου διαγνώστηκαν το 2020 ενώ σημειώθηκαν περίπου 10 εκατομμύρια θάνατοι από νεοπλασματικές

νόσους. Σύμφωνα με τα υπάρχοντα δεδομένα ανά φύλο, 1 στους 4 άνδρες και 1 στις 5 γυναίκες διαγιγνώσκονται με κακοήθεια παγκοσμίως με τους άνδρες να εμφανίζουν υψηλότερο δείκτη θνησιμότητας. Συγκεκριμένα 1 στους 8 άνδρες και 1 στις 11 γυναίκες πεθαίνουν από καρκίνο.

Όσον αφορά τον τύπο καρκίνου, αναδεικνύεται ότι ο συχνότερα διαγνωσθείς είναι ο καρκίνος του μαστού με 2,26 εκατομμύρια νέα περιστατικά ανά έτος που αντιστοιχεί σε ποσοστό 11,7% των συνολικών καρκίνων. Ακολουθούν κατά σειρά συχνότητας ο καρκίνος των πνευμόνων (11,4%), του παχέος εντέρου (10%), του προστάτη (7,3%) και του στομάχου (5,6%). Με βάση τη θνησιμότητα το 2020, οι τύποι καρκίνου κατανέμονται ως εξής:

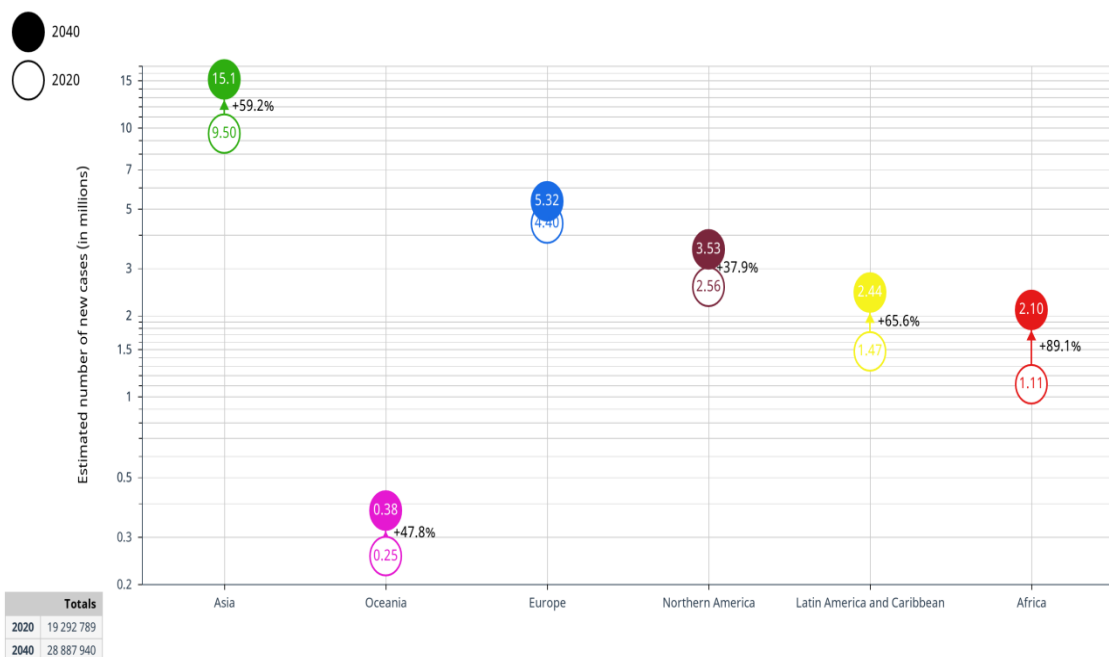
- Καρκίνος πνεύμονα ( $1,8 \times 10^6$  θάνατοι)
- Κολορθικός καρκίνος (916.000 θάνατοι)
- Ηπατοκυτταρικός καρκίνος (830.000 θάνατοι)
- Καρκίνος στομάχου (769.000 θάνατοι)
- Καρκίνος μαστού (685.000 θάνατοι)



Εικόνα 1. Παγκόσμιος χάρτης θνησιμότητας από ογκολογικό νόσημα 2020 (ανατύπωση από: [globocan.iarc.fr](http://globocan.iarc.fr) 2020).

Οι νέες περιπτώσεις καρκίνου αναμένεται να αυξηθούν σε περίπου 30,2 εκατομμύρια το 2040, δηλαδή μια αύξηση κατά περίπου 50% σε σχέση με το 2020. Μεγαλύτερη αύξηση αναμένεται στις αναπτυσσόμενες χώρες. Συγκεκριμένα στην Αφρική αναμένεται αύξηση του ποσοστού των περιπτώσεων κατά 89,1% σε σύγκριση με το 2020 και ακολουθεί η Λατινική Αμερική με εκτιμώμενο ποσοστό αύξησης 65,6%.

### Estimated number of new cases from 2020 to 2040, Both sexes, age [0-85+] All cancers



CANCERTOMORROW | IARC - All Rights Reserved 2022 - Data version: 2020

International Agency for Research on Cancer  
World Health Organization

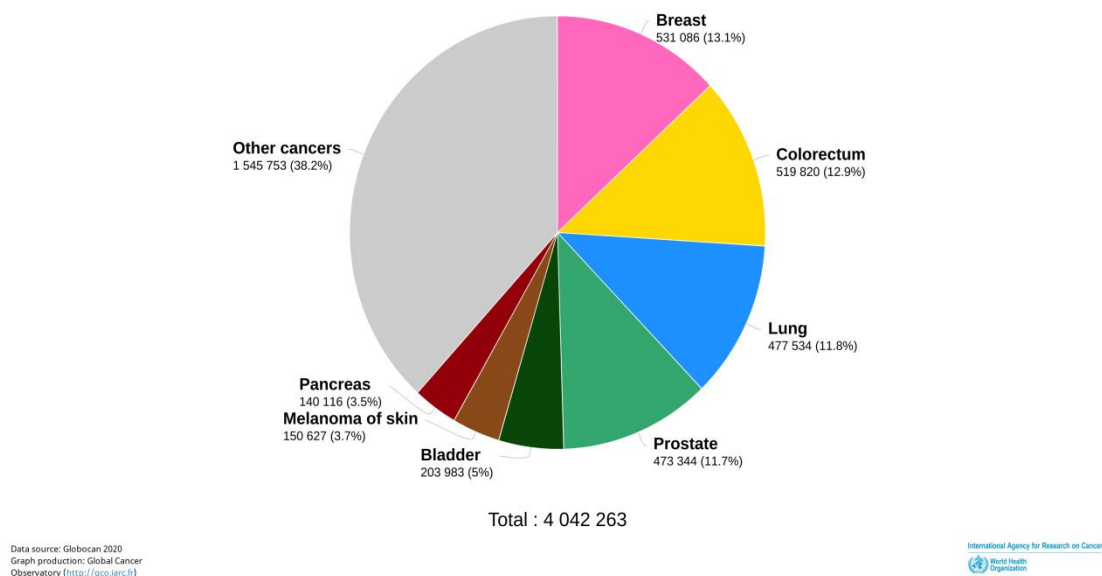
Εικόνα 2. Εκτιμώμενος αριθμός νέων περιστατικών από το 2020 στο 2040 και στα δύο φύλα (Ανατύπωση από: globocan.iarc.fr 2020)

Αξίζει να σημειωθεί ότι περίπου το ένα τρίτο των θανάτων από καρκίνο οφείλεται σε αναστρέψιμους περιβαλλοντικούς παράγοντες και έξεις/συνήθειες συμπεριλαμβανομένων και διατροφικών παραγόντων. Επομένως, μεγάλο ποσοστό των θανάτων μπορεί να προληφθεί.

## 1.2.2 Επιπολασμός καρκίνου στην Ευρώπη

Το ποσοστό των περιπτώσεων καρκίνου που καταγράφηκαν το 2020 στην Ευρώπη αγγίζει περίπου το 22,8% εκείνων που σημειώθηκαν σε παγκόσμια κλίμακα και αντιστοιχεί σε 4.042.263 περιπτώσεις. Τα δεδομένα αποτυπώνονται στο γράφημα που ακολουθεί.

Estimated number of new cases in 2020, Europe, both sexes, all ages (excl. NMSC)



Γράφημα 1. Ποσοστά επίπτωσης καρκίνου στην Ευρώπη το 2020 (Ανατύπωση από: [globocan.iarc.fr](http://globocan.iarc.fr) 2020)

Όσον αφορά στην Ελλάδα, το 2020 64.530 ασθενείς διαγνώστηκαν με καρκίνο. Στην πρώτη θέση ήταν ο καρκίνος του πνεύμονα με ποσοστό 13.9% ανεξαρτήτως φύλου. Διακρίνοντας τα δύο φύλα, ο καρκίνος του μαστού ήταν ο συχνότερος στις γυναίκες (27,5%) ενώ ο καρκίνος του πνεύμονα στους άντρες (18,7%). Συνολικά και στα δύο φύλα καταγράφηκαν 33.166 θάνατοι από ογκολογικό νόσημα. Συγκεκριμένα καταγράφηκαν 19.761 θάνατοι σε άντρες και 13.405 θάνατοι σε γυναίκες.

## 2 ΔΥΣΘΡΕΨΙΑ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

Ως δυσθρεψία ορίζεται η παθολογική κατάσταση, η οποία χαρακτηρίζεται από διαταραχή θρέψης με χαρακτηριστικά υποθρεψίας ή υπερσιτισμού. Η υποθρεψία διακρίνεται σε πρωτοπαθή, που είναι απόρροια έλλειψης στοιχείων από το διαιτολόγιο και σε δευτεροπαθή ή εξαρτώμενη. Η δευτεροπαθής υποθρεψία χαρακτηρίζεται από δυσανορρόφηση, διαταραχή στη χρήση ή αποθήκευση θρεπτικών συστατικών, υπερβολική απώλεια ή αυξημένες ανάγκες θρεπτικών ουσιών. Εμφανίζεται κυρίως στις εξής παθολογικές καταστάσεις :

- Νόσοι του γαστρεντερικού

- Χρόνιες νόσοι φθοράς (π.χ. καρκίνος, ρευματοειδής αρθρίτιδα)
- Οξεία κρίσιμη νόσος (π.χ. μόλυνση, έγκαυμα, εγχείρηση) [14]

Οι ασθενείς με καρκίνο διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο υποθρεψίας από το γενικό πληθυσμό. Η υποθρεψία αποτελεί συχνά το πρώτο σύμπτωμα της νόσου. Η διάγνωση της συνοδεύεται από απώλεια βάρους και μεταβολή της σύνθεσης του σώματος. Παρατηρείται απώλεια λιπώδους και άλιπης μάζας καθώς και αύξηση του όγκου του εξωκυττάριου υγρού που προκύπτουν ως αποτέλεσμα της ενεργοποίησης συστηματικής φλεγμονώδους απάντησης. Συνυπάρχουν συχνά ελλείψεις μικροθρεπτικών συστατικών ή/και ανόργανων ουσιών [15]. Η ανορεξία αναγνωρίζεται ως πρώιμος δείκτης κινδύνου για υποθρεψία ενώ η απώλεια βάρους μπορεί να εμφανιστεί σε προχωρημένη υποθρεψία [16].

Η δυσθρεψία αποτελεί συνηθισμένη συννοσηρότητα σε πληθυσμούς ασθενών με καρκίνο επηρεάζοντας το 50-80% των ογκολογικών ασθενών ενώ ευθύνεται για άνω του 20% των θανάτων από καρκίνο. Στην περίπτωση των ασθενών αυτών, εμφανίζεται κυρίως με τη μορφή της υποθρεψίας [17]. Ο επιπολασμός διαφοροποιείται ανάλογα με τον τύπο, την εντόπιση και το στάδιο του καρκίνου με μεγαλύτερη συχνότητα υποθρεψίας να εμφανίζεται ιδίως σε όγκους του πεπτικού, του πνεύμονα και κεφαλής τραχήλου. Επίσης αυξημένη συχνότητα παρουσιάζουν οι ηλικιωμένοι ασθενείς καθώς και ασθενείς με κακή λειτουργική απόδοση όπως οι ασθενείς τελικού σταδίου [18]. Ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες κινδύνου για υποθρεψία είναι το κάπνισμα και το χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο [19].

Οι ασθενείς με καρκίνο διατρέχουν ιδιαίτερα υψηλό κίνδυνο υποσιτισμού εξαιτίας της ασθένειας αλλά και της θεραπείας αυτής. Ο καρκίνος μπορεί να οδηγήσει σε διατροφική ανεπάρκεια με διάφορους μηχανισμούς :

- ανεπαρκής πρόσληψη τροφής
- μηχανισμούς σχετιζόμενους με τον όγκο π.χ. απόφραξη του γαστρεντερικού σωλήνα που προκαλεί δυσφαγία ή οδυνοφαγία
- αντινεοπλασματικές θεραπείες και παρενέργειες αυτών π.χ. ανορεξία, ξηροστομία, ναυτία που σχετίζονται με μειωμένη ενεργειακή πρόσληψη, διάρροια, βλεννογονίτιδα από ακτινοθεραπεία
- μεταβολικές αλλαγές (ενεργοποίηση καταβολικών μονοπατιών, συστηματική φλεγμονή)
- μειωμένη σωματική δραστηριότητα



- ψυχολογικές διαταραχές που σχετίζονται με τη διάγνωση της νόσου πχ καταθλιπτική διάθεση-συμπεριφορά
- καρκινική καχεξία. Ο όρος καρκινική καχεξία αποτελεί ένα πολύπλοκο μεταβολικό σύνδρομο που δεν περιλαμβάνει μόνο την απώλεια σωματικού βάρους αλλά και την απώλεια λειτουργικότητας και μυϊκής ισχύος [20].

Κλινικές μελέτες αναδεικνύουν πως άνω του 95% των ασθενών με καρκίνο παρουσιάζουν ένα ή περισσότερα συμπτώματα σχετιζόμενα με τη γαστρεντερική οδό, συμβάλλοντας στην επηρεασμένη διατροφική τους κατάσταση [16].

Η έλλειψη σε θρεπτικά συστατικά προκαλεί δυσμενείς κλινικές επιπτώσεις οδηγώντας σε αλλαγές στη σύσταση του σώματος και σε μειωμένη λειτουργικότητα του οργανισμού [21]. Η υποθρεψία έχει ποικίλες αρνητικές κλινικές επιπτώσεις στους ογκολογικούς ασθενείς, όπως αυξημένη απώλεια μυϊκού ιστού, καθυστερημένη επούλωση τραυμάτων, ευαισθησία σε λοιμώξεις και γενικότερα αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα [22]. Σημαντικές κρίνονται επίσης οι οικονομικές επιπτώσεις της δυσθρεψίας αφού σύμφωνα με στοιχεία της ESPEN στην Ευρώπη, ασθενείς σε κίνδυνο δυσθρεψίας έχουν αυξημένο κόστος νοσηλείας [23].

Η υποθρεψία που σχετίζεται με τον καρκίνο συχνά υποδιαγιγνώσκεται ή υποθεραπεύεται. Λόγω του υψηλού επιπολασμού και των δυσμενών επιπτώσεων της στην πρόγνωση και επιβίωση, η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Κλινικής Διατροφής και Μεταβολισμού (ESPEN : European Society for Clinical Nutrition and Metabolism) και η Ακαδημία Διατροφής και Διαιτολογίας (AND : Academy of Nutrition and Dietetics) έχουν δημοσιεύσει κατευθυντήριες οδηγίες με στόχο τη διατροφική υποστήριξη των ασθενών με καρκίνο στην κλινική πράξη. Οι βασικές συστάσεις για τη βελτίωση της διατροφικής φροντίδας και ταυτόχρονα για τη μείωση της φλεγμονής και του υπερμεταβολικού στρες είναι οι κάτωθι :

- (1) Έγκαιρη διατροφική αξιολόγηση όλων των ογκολογικών ασθενών και ανίχνευση πιθανού κινδύνου υποσιτισμού, ανεξάρτητα από τον δείκτη μάζας σώματος.
- (2) Επέκταση των πρακτικών αξιολόγησης που σχετίζονται με τη διατροφή συμπεριλαμβανομένων της σύστασης σώματος, φλεγμονωδών βιοδεικτών, ενεργειακής δαπάνης ηρεμίας και φυσική κατάσταση.
- (3) Χρήση πολυτροπικών διατροφικών παρεμβάσεων με εξατομικευμένα σχέδια παρέμβασης.

Η διατροφική συμβουλευτική πρέπει να αποτελεί την πρώτη παρέμβαση για τη διαχείριση υποσιτισμένων ασθενών με καρκίνο και λειτουργικό γαστρεντερικό σωλήνα. Η προσέγγιση είναι εξατομικευμένη και περιλαμβάνει συστάσεις που αφορούν το ισοζύγιο ενέργειας και θρεπτικών

συστατικών με βάση την εκτίμηση του ασθενούς, την κατάσταση ασθένειας, την τρέχουσα πρόσληψη και πιθανές προτιμήσεις.

Οι Fearon και συνεργάτες εισήγαγαν την έννοια της πολυτροπικής θεραπείας για τη βέλτιστη φροντίδα ασθενών με καρκίνο. Η διατροφική θεραπεία πρέπει να αποτελεί μέρος μιας ολοκληρωμένης φροντίδας, συμπεριλαμβανομένης της ψυχολογικής συμβουλευτικής, της αντιμετώπισης του πόνου, προγραμμάτων άσκησης και άλλες προσεγγίσεις [16].

Στον Ελληνικό πληθυσμό υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα από μελέτες αποτύπωσης της δυσθρεψίας ογκολογικών ασθενών.

### **3 ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΚΑΡΚΙΝΙΚΗΣ ΚΑΧΕΞΙΑΣ**

#### **3.1 Ορισμός καρκινικής καχεξίας**

Ο όρος καχεξία (κακός+έξις=κατάσταση) [24] περιγράφει ένα πολυπαραγοντικό σύνδρομο με κύρια χαρακτηριστικά την προοδευτική ακούσια απώλεια βάρους και μυϊκής μάζας με ή χωρίς παράλληλη απώλεια λιπώδους ιστού. Συνοδά συμπτώματα αποτελούν συχνά η ανορεξία, το αίσθημα αδυναμίας και η αναιμία. Διερεύνηση της σύστασης του σώματος ογκολογικών ασθενών με καχεξία ανέδειξε αύξηση της αναλογίας του ολικού νερού προς το ολικό κάλιο σε σύγκριση με υγιή άτομα [25].

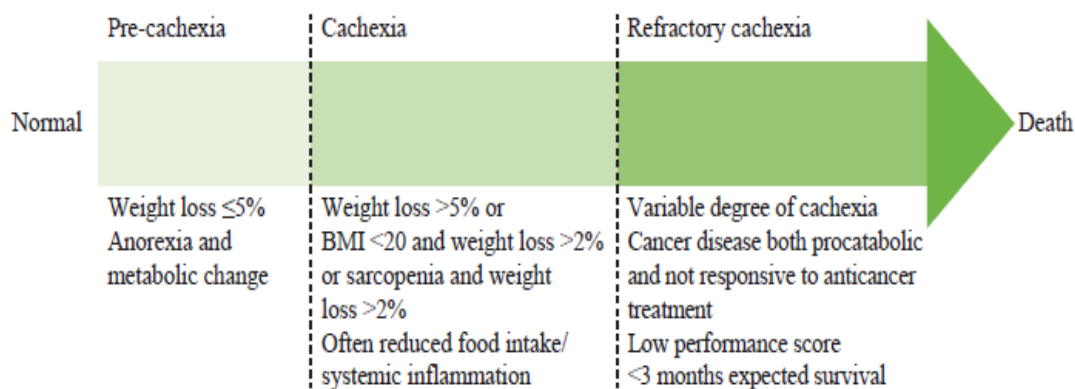
Η επίπτωση της καχεξίας κυμαίνεται από 40% κατά τη διάγνωση του καρκίνου έως και 70% σε προχωρημένη νόσο. Απαντάται συνήθως σε ασθενείς με συμπαγείς όγκους και ιδίως σε καρκίνο ανώτερου πεπτικού (>80%) και ακολούθως σε καρκίνο κεφαλής-τραχήλου και κατώτερου πεπτικού (60-80%). Ιδιαίτερη αναφορά χρήζει η σαρκοπενική παχυσαρκία η οποία εμφανίζεται σε υπέρβαρους ή παχύσαρκους ασθενείς με απώλεια μυϊκού ιστού και διατήρηση του λίπους με αποτέλεσμα η απώλεια βάρους συχνά να υποδιαγιγνώσκεται. Εκτιμάται ότι σχετίζεται με μείωση της μέσης επιβίωσης κατά 30% [12,26].

#### **3.2 Στάδια καρκινικής καχεξίας**

Με βάση το βαθμό απώλειας βάρους και της παρουσίας συμπτωμάτων, η καρκινική καχεξία ταξινομείται στις κάτωθι κατηγορίες [27]:

1. Προκαχεξία (Precachexia) : Χαρακτηρίζεται από πρώιμα κλινικά και μεταβολικά σημεία όπως απώλεια βάρους κάτω του 5%, ανορεξία και μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη.
2. Καχεξία (Cachexia) :
  - Ακούσια απώλεια σωματικού βάρους >5% το τελευταίο 6μηνο
  - Δείκτης Μάζας Σώματος <20 kg/m<sup>2</sup> και απώλεια >2% του ΣΒ
  - Σαρκοπενία (ΔΜΣ <19 kg/m) και απώλεια >2 % του ΣΒ
3. Τελικού Σταδίου Καχεξία (Refractory Cachexia) : Μη αναστρέψιμη μορφή έντονου μυϊκού καταβολισμού στην οποία προτιμητέα είναι η παρηγορική αντιμετώπιση.

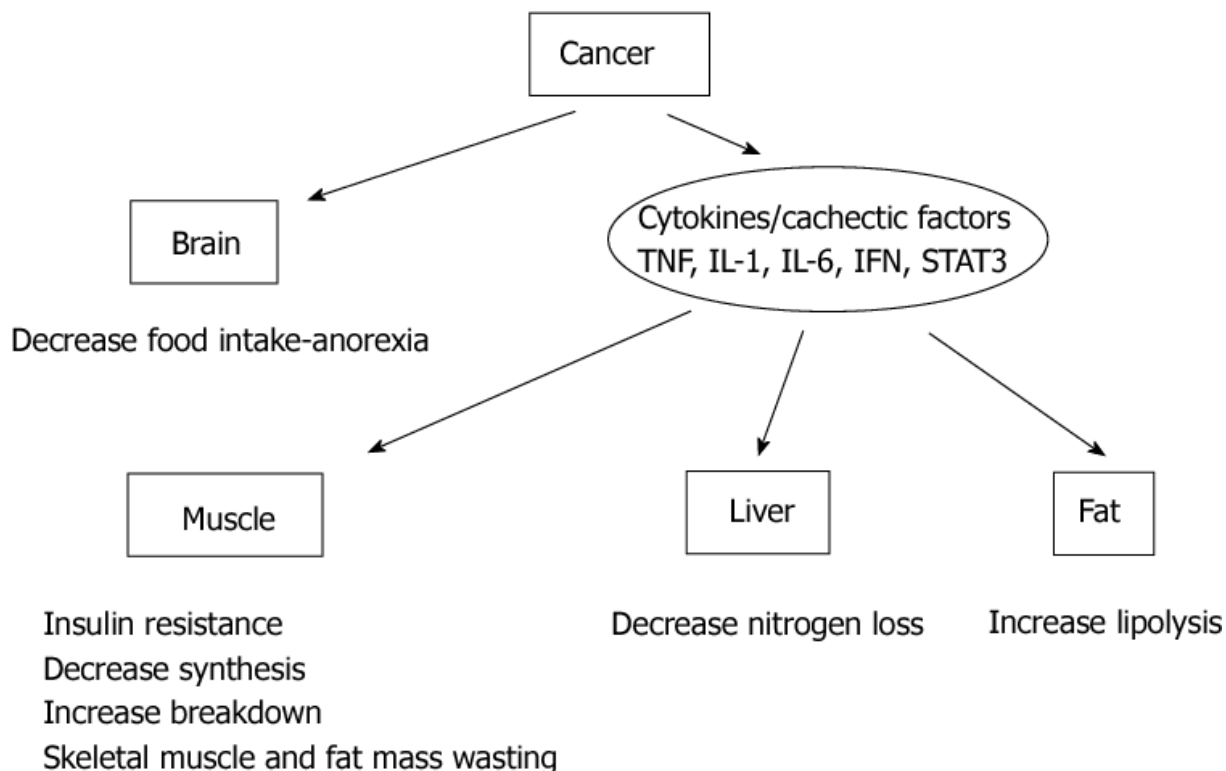
Η διαδοχή των άνω σταδίων δεν είναι απόλυτη. Τα χαρακτηριστικά του κάθε σταδίου παρουσιάζονται στην εικόνα που ακολουθεί.



Εικόνα 3. Ταξινόμηση των σταδίων της καχεξίας (Ανατύπωση από: Fearon et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. Lancet Oncol. 2011. 12: 489-95)

### 3.3 Παθοφυσιολογία

Στην παθοφυσιολογία του συνδρόμου καρκινικής καχεξίας εμπλέκονται οι κάτωθι μηχανισμοί όπως απεικονίζονται στην εικόνα: ανορεξία, παραγωγή κυτοκινών και αλλαγές σε μεταβολικά μονοπάτια [2, 28].



Εικόνα 4. Παθοφυσιολογία του συνδρόμου καρκινικής καχεξίας (Ανατύπωση από: Aoyagi T, Terracina KP, Raza A, Matsubara H, Takabe K. Cancercachexia, mechanism and treatment. World Journal of Gastrointestinal Oncology. 2015;7(4):17).

### Ανορεξία

Ασθενείς με καρκινική καχεξία παρουσιάζουν συχνά αίσθημα πρόωρου κορεσμού. Το σύμπτωμα αυτό μπορεί να είναι απόρροια μηχανικού καλύματος στον γαστρεντερικό σωλήνα που εμποδίζει ή δυσχεραίνει τη διέλευση τροφής ή ανωμαλιών βλεννογόνου (ατροφία και παράλληλη ελάττωση των εκκρίσεων) που προκύπτουν από τον όγκο μέσω παραγωγής προφλεγμονωδών κυτοκινών και συμβάλλουν στη δυσαπορρόφηση. Οι υπεύθυνες κυτοκίνες είναι η IL - 1β και ο παράγοντας απελευθέρωσης της κορτικοτροπίνης (CRF), οι οποίες συνθέτουν ένα ανορεξιογόνο σήμα και εμπλέκονται στην ενεργοποίηση μεταβολών στη γαστρεντερική κινητικότητα καθυστερώντας τη γαστρική κένωση και οδηγώντας σε πρώιμο κορεσμό.

Η ανορεξία που εμφανίζεται στην καρκινική καχεξία δεν συνοδεύεται πάντα από μειωμένη διατροφική πρόσληψη υποδηλώνοντας πως η παθοφυσιολογία του συνδρόμου είναι πολύπλοκη. Η αυξημένη διαθεσιμότητα τρυπτοφάνης στον εγκέφαλο οδηγεί σε αυξημένη σεροτονινεργική δραστηριότητα και

κατ' επέκταση στην πρόκληση του αισθήματος ανορεξίας. Οι μεταβολές στη σύσταση σώματος ασθενών με καχεξία προσομοιάζουν περισσότερο με αυτές που παρατηρούνται σε λοίμωξη ή τραυματισμό παρά σε παρατεταμένη πείνα. Σε αντίθεση με την ψυχογενή ανορεξία όπου η απώλεια βάρους οφείλεται κυρίως σε απώλεια λίπους, η καχεξία χαρακτηρίζεται από περίπου ισότιμη απώλεια λιπώδους και μυϊκής μάζας. Αυτό πιθανώς οφείλεται στο γεγονός ότι οι αυξημένες ενεργειακές απαιτήσεις στην καχεξία παρεμποδίζουν το σχηματισμό του ακετυλο-CoA στο ήπαρ και τον μετασχηματισμό σε κετόνες, διαδικασία που συμβαίνει φυσιολογικά σε παρατεταμένη νηστεία προλαμβάνοντας την απώλεια μυϊκής μάζας μέσω γλυκονεογένεσης από αμινοξέα.

Κλινικές μελέτες αναδεικνύουν πως η χρήση διατροφικών συμπληρωμάτων, ολικής παρεντερικής διατροφής και ορεξιογόνων παραγόντων δεν μπορούν να ανατρέψουν την περιγραφείσα διαδικασία. Η οποιαδήποτε επιτευχθείσα αύξηση βάρους είναι παροδική και συνίσταται σε αύξηση λιπώδους μάζας και υγρών, ενώ υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν πως η αυξημένη θερμιδική πρόσληψη σε ασθενείς με παγκρεατικό καρκίνο σχετίζεται με καλύτερη επιβίωση χωρίς να ανατρέπει την απώλεια βάρους. Αντίθετα, η υποθρεψία που προκαλείται ως αποτέλεσμα της θεραπείας ανταποκρίνεται στη διατροφική ενίσχυση.

### **Κυτταροκίνες**

Η έκκριση προφλεγμονωδών κυτταροκινών οδηγεί σε εκτεταμένη συστηματική φλεγμονή. Συγκεκριμένα, οι κυτοκίνες συντελούν σε μεταβολές του μεταβολισμού των υδατανθράκων, πρωτεϊνών και λιπών, ενώ παράλληλα επηρεάζουν τον νευροενδοκρινικό έλεγχο της όρεξης. Η δράση τους σχετίζεται ακόμη με επιδείνωση της λειτουργικής κατάστασης των ασθενών εξαιτίας μυϊκού καταβολισμού.

Οι κυτταροκίνες που εντοπίζονται σε αυξημένα επίπεδα στην κυκλοφορία και τους ιστούς ασθενών με καρκινική καχεξία είναι η ιντερλευκίνη-6 (IL-6), η ιντερλευκίνη-1 (IL-1), ο παράγοντας νέκρωσης όγκων-α (TNF-α) και η ιντερφερόνη-γ (INF-γ). Οι κυτταροκίνες διαπερνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό αλληλεπιδρώντας με εγκεφαλικά κύτταρα του υποθαλάμου και διεγείροντας την παραγωγή παραγόντων που συμμετέχουν στη ρύθμιση της όρεξης.

Η παραγωγή κυτταροκινών σχετίζεται επίσης με διέγερση ανορεξιογόνων πεπτιδίων (POMC - proopiomelanocortin) και αναστολή του ορεξιογόνου νευροπεπτιδίου Y (NPY - neuropeptideY). Οι μεταβολές των νευροπεπτιδίων στον εγκέφαλο ευθύνονται για την δυσγευσία και παροσμία δηλαδή την αλλαγή στη γεύση και στην οσμή με αποτέλεσμα την αποστροφή προς συγκεκριμένα τρόφιμα π.χ. κρέας. Πάνω από το ένα τρίτο των ασθενών δυσκολεύονται στην αναγνώριση της γλυκιάς γεύσης, ενώ λιγότερο συχνά επηρεάζονται η πικρή, η ξινή και η αλμυρή γεύση. Ουσιαστικά πρόκειται για μια κατάσταση μίμησης της αρνητικής παλίνδρομης ρύθμισης από τη λεπτίνη στον υποθάλαμο, η δράση

της οποίας έγκειται στην καταστολή του αισθήματος της πείνας. Τα επίπεδα λεπτίνης μειώνονται με τη μείωση των επιπέδων λίπους στην καχεξία. Όσον αφορά τους ανορεξιογόνους παράγοντες, η μελανοκορτίνη (MSH Hypothalamic melanocortin), παράγωγο της POMC, ενεργοποιεί τους υποδοχείς της μελανοκορτίνης Mc3r και Mc4r του εγκεφάλου προκαλώντας ανορεξία. Το συγκεκριμένο μονοπάτι σηματοδότησης αποτελεί πιθανό στόχο των ερευνητών για τη χρήση ανταγωνιστών των συγκεκριμένων υποδοχέων και την επίτευξη πρόσληψης βάρους χωρίς ωστόσο να έχει αποδειχτεί μέχρι σήμερα η επίτευξη αύξησης μυϊκής μάζας.

### **Μεταβολές σε μεταβολικά μονοπάτια**

Οι μεταβολικές μεταβολές περιλαμβάνουν αλλαγές στο ενεργειακό ισοζύγιο, σε μακρο- και μικροθρεπτικά συστατικά καθώς και στην απάντηση οξείας φάσης.

#### **1. Αρνητικό ενεργειακό ισοζύγιο**

Η ενεργειακή κατανάλωση ηρεμίας (REE - Resting Energy Expenditure) μεταβάλλεται συχνά σε συνθήκες καρκινικής καχεξίας και η μεταβολή αυτή εξαρτάται από τον τύπο του καρκίνου. Η REE υπολογίζεται με μεθόδους έμμεσης θερμιδομετρίας και εμφανίζεται αυξημένη σε περίπου 25% των ασθενών με ενεργό καρκίνο και ιδίως επί συνύπαρξης αυξημένης φλεγμονώδους απόκρισης, μειωμένη σε 25% των ασθενών και στους υπόλοιπους παραμένει αμετάβλητη. Αξίζει ωστόσο να σημειωθεί ότι η ελάττωση της φυσικής δραστηριότητας (PAL - Physical Activity Level) αντισταθμίζει την πιθανή παρατηρούμενη αύξηση της REE και διατηρεί εντός φυσιολογικών ορίων την ολική ενεργειακή κατανάλωση (TEE - Total Energy Expenditure).

Παράγοντες που διαμορφώνουν σε μεγάλο βαθμό την REE στους ογκολογικούς ασθενείς είναι το μέγεθος και η μεταβολική δραστηριότητα του όγκου, ο οποίος καταναλώνει επιπλέον ενέργεια λόγω αύξησης γλυκονεογένεσης, ανακύκλωσης γλυκόζης-γαλακτικού (κύκλος του Cori) και πρωτεϊνοσύνθεσης. Παράλληλα, χαρακτηριστικό της κακοήθους καχεξίας αποτελεί η παράδοξη διατήρηση του μεγέθους των σπλαγγχικών οργάνων με αυξημένη μεταβολική δραστηριότητα που οδηγεί σε αύξηση της κατανάλωσης ενέργειας ηρεμίας και κατ' επέκταση την επιδεινούμενη απώλεια βάρους. Επιπρόσθετα, στην αύξηση της REE συμβάλλει το συμπαθητικό νευρικό σύστημα μέσω αύξησης της θερμογένεσης στο φαιό λιπώδη ιστό (BAT - Brown Adipose Tissue) και τους σκελετικούς μυς. Η αύξηση αυτή πραγματοποιείται με την ενεργοποίηση των ασύζευκτων πρωτεϊνών (UCP - Uncoupling Proteins) των μιτοχονδρίων από κυτοκίνες.

#### **2. Αλλαγές σε μακρο- και μικροθρεπτικά συστατικά**

Η γλυκόλυση προτιμάται της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης ως κύρια μέθοδος παραγωγής ενέργειας από τα καρκινικά κύτταρα, διαδικασία γνωστή και ως Warburg effect. Το φαινόμενο αυτό οφείλεται σε

δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων λόγω αλλαγών στο γενετικό υλικό. Υπό αυτές τις συνθήκες δημιουργείται ένα περιβάλλον υποξίας που ευνοεί την εξέλιξη της κακοήθειας ενεργοποιώντας τον παράγοντα μεταγραφής hypoxia - inducible factor 1 (HIF-1), που αυξάνει τη μεταγραφή των μεταφορέων γλυκόζης GLUT1, και των πυρηνικών ενζύμων της γλυκόλυσης. Ο HIF-1 συμβάλλει στη συσσώρευση πυρουβικού οξέος που μετατρέπεται σε γαλακτικό το οποίο στη συνέχεια οδηγείται στο ήπαρ για επανασύνθεση της γλυκόζης. Τα επίπεδα γαλακτικού οξέος του όγκου παρουσιάζουν θετική συσχέτιση με την πιθανότητα μετάστασης και αρνητική με την επιβίωση. Η αύξηση της ανακύκλωσης της γλυκόζης ονομάζεται κύκλος του Cori και απαιτεί ενέργεια. Άλλες ουσίες συμβάλλουν στην αυξημένη γλυκονεογένεση στους ογκολογικούς ασθενείς συμπεριλαμβανομένων της απελευθέρωσης των τριγλυκεριδίων γλυκερόλης μέσω της υδρόλυσης και των αμινοξέων που προκύπτουν από τον καταβολισμό των μυών. Η ινσουλίνη δεν παρεμποδίζει τη γλυκονεογένεση συμβάλλοντας έτσι σε περαιτέρω αυξημένη παραγωγή γλυκόζης στο ήπαρ. Η αντίσταση στην ινσουλίνη σε ινσουλινοευσίσθητους ιστούς που παρατηρείται σε ογκολογικούς ασθενείς παρουσιάζει αρνητική συσχέτιση με τις πρωτεΐνες οξείας φάσης υποδηλώνοντας τη συμμετοχή φλεγμονωδών παραγόντων στην καρκινική καχεξία. Οι ασθενείς παρουσιάζουν μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη. Επιπλέον, παρατηρείται μείωση της οξειδωσης της γλυκόζης λόγω μη οξειδωτικής απομάκρυνσης της γλυκόζης ή σύνθεσης γλυκογόνου.

Όσον αφορά στον μεταβολισμό των πρωτεϊνών, η ενεργοποίηση προφλεγμονωδών κυτοκινών σχετίζεται με ενεργοποίηση του πυρηνικού παράγοντα κB (NF-κB - Nuclear Transcription Factor-κB) που οδηγεί σε παρεμπόδιση της πρωτεϊνοσύνθεσης και μείωση της πρωτεΐνης MyoD. Η μειωμένη σύνθεση της MyoD, η οποία είναι απαραίτητη για την έκφραση της μυοσίνης στους μυς, προάγει την πρωτεόλυση της βαριάς αλυσίδας της μυοσίνης και κατ' επέκταση τον καταβολισμό των μυών. Επίσης, ενεργοποιείται διαμέσου των κυτοκινών η διαμεσολαβούμενη μέσω ουβικιτίνης πρωτεόλυση. Η ουβικιτίνη δρα παρεμποδίζοντας έμμεσα τον παράγοντα NF- κB. Παράλληλα, παρατηρείται αυξημένη σύνθεση πρωτεϊνών οξείας φάσης από το ήπαρ.

Οι κυτοκίνες προάγουν επίσης τη λιπόλυση στο λιπώδη ιστό με αποτέλεσμα αύξηση της γλυκερόλης νηστείας και των ελεύθερων λιπαρών οξέων στο πλάσμα. Ο παράγοντας καταβολισμού των λιπιδίων (LMF: Lipid Mobilizing Factors) επιτείνει τη λιπόλυση μιμούμενος τη δράση των λιπολυτικών ορμονών στις αδιποκίνες με τα επίπεδά τους να είναι ανάλογα της απώλειας βάρους. Τα αποθέματα λίπους εξαντλούνται και η περιεκτικότητα λιπιδίων λίπους στους μυς μειώνεται. Επιπλέον, παρατηρείται αύξηση οξειδωσης του λίπους, ανάλογη του σταδίου και της βαρύτητας της καχεξίας καθώς και αύξηση της ανακύκλωσης των λιπαρών οξέων και γλυκερόλης.

### 3. Απάντηση οξείας φάσης

Η χρόνια συστηματική φλεγμονώδης απόκριση που παρατηρείται στο σύνδρομο καρκινικής καχεξίας δημιουργεί ένα μικροπεριβάλλον που ευνοεί τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και προάγει την ανάπτυξη του όγκου. Η αυξημένη ανοσολογική απόκριση σχετίζεται με την παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου, οι οποίες προάγουν περαιτέρω την παραγωγή κυτταροκινών.

Τα εργαστηριακά ευρήματα που απαντώνται στην απάντηση οξείας φάσης (Acute-Phase Response - ARP) είναι τα εξής:

- Μειωμένες τιμές ψευδαργύρου, σιδήρου, φυλλικού οξέος, βιταμίνης Α και βιταμίνης C.

Συγκεκριμένα η ανεπάρκεια ψευδαργύρου συνδέεται με την παρατηρούμενη δυσγευσία των ογκολογικών ασθενών και την αποστροφή τους σε συγκεκριμένα τρόφιμα.

- Αυξημένες τιμές σφαιρινών οξείας φάσης (APR: Acute Phase Reactant proteins) που προκύπτουν λόγω διαταραχών του μεταβολισμού των πρωτεϊνών C- αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), α1-αντιχυμοθρυψίνη, α1-μακροσφαιρίνη και το ινωδογόνο- φιβρινογόνο.

Η CRP αποτελεί μέτρο της δραστηριότητας των προφλεγμονωδών κυτοκινών που εμπλέκονται στην έκπτωση του μυϊκού ιστού. Τα παραγόμενα αμινοξέα χρησιμοποιούνται για τον αναβολισμό της πρωτεΐνης APR. Η σίτιση του καχεκτικού ασθενούς αυξάνει την παραγωγή πρωτεΐνης οξείας φάσης χωρίς την παράλληλη αύξηση της σύνθεσης της λευκοματίνης.

## 4 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΘΡΕΨΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

Θεμελιώδη σημασία για την αποτελεσματική διατροφική παρέμβαση κατέχει η έγκαιρη ανίχνευση (screening) διατροφικού κινδύνου και η διατροφική αξιολόγηση. Παρά την εκτενή έρευνα στον τομέα της κλινικής διατροφής τα τελευταία χρόνια και τη σπουδαιότητα της διατροφικής αξιολόγησης στην στρατηγική αντιμετώπισης ογκολογικών ασθενών, δεν υπάρχουν σαφείς κατευθυντήριες οδηγίες για τη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών.

### 4.1 Ανίχνευση διατροφικού κινδύνου



Ως ανίχνευση διατροφικού κινδύνου ορίζεται η διαδικασία αρχικής αξιολόγησης, η οποία εφαρμόζεται με σκοπό τη διάγνωση διατροφικού προβλήματος ή τον εντοπισμό πιθανών κινδύνων διατροφικών προβλημάτων που διατρέχουν οι ασθενείς ώστε να εφαρμοστεί συγκεκριμένο σχέδιο δράσης πριν το στάδιο της υποθρεψίας [20]. Το σχέδιο διατροφικής παρέμβασης σχεδιάζεται και υλοποιείται από κάποιον επαγγελματία ειδικό σε θέματα διατροφής.

Είναι διαθέσιμη μία ποικιλία μεθόδων διατροφικής διαλογής τα οποία χρησιμοποιούνται σε συγκεκριμένες ομάδες ασθενών. Για την επιλογή του κατάλληλου εργαλείου ελέγχου λαμβάνονται υπ' όψιν οι εξής παράγοντες :

- ο σκοπός
- οι χρήστες- επαγγελματίες υγείας και ο χώρος φροντίδας
- η νόσος και η ηλικιακή ομάδα του ασθενούς [29]

Τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα εργαλεία, τα οποία θα αναλυθούν εκτενέστερα παρακάτω, είναι τα ακόλουθα : MNA, PG-SGA, MUST, NRS-2002.

## 4.2 Διατροφική αξιολόγηση

Η πλήρης διατροφική αξιολόγηση περιλαμβάνει πιο εκτενή αξιολόγηση της κατάστασης θρέψης σε συσχέτιση με διάφορες παραμέτρους που πιθανώς την επηρεάζουν. Σ' έναν ογκολογικό ασθενή περιλαμβάνει την αξιολόγηση των κάτωθι στοιχείων [30]:

### **Κλινικό ιστορικό**

- Κοινωνικά/Δημογραφικά στοιχεία : φύλο, ηλικία, επαγγελματική και κοινωνικοοικονομική κατάσταση
- Παρούσα νόσος : πρωτοπαθής εστία, στάδιο νόσου κατά τη διάγνωση, αντιμετώπιση της νόσου
- Ατομικό ιστορικό : συνυπάρχουσες παθήσεις, χειρουργικές επεμβάσεις, λήψη φαρμάκων, έξεις/συνήθειες (κάπνισμα, κατανάλωση αλκοόλ ή ναρκωτικών ουσιών)
- Κληρονομικό ιστορικό

### **Διαιτητικό ιστορικό**

- Ιστορικό σωματικού βάρους και πιθανές αλλαγές σωματικού βάρους (εκούσιες ή ακούσιες)
- Αξιολόγηση όρεξης και παρουσίας διατροφικών απεχθειών ή συμπτωμάτων όπως ναυτία, έμετοι, άλγος σχετιζόμενο με την πρόσληψη τροφής, ικανότητα μάσησης/κατάποσης
- Μέγεθος και αριθμός γευμάτων

- Αλλαγές στις συνήθειες του εντέρου

### Κλινική εξέταση

- Ανθρωπομετρικές παράμετροι και μέθοδοι ανάλυσης σύστασης σώματος
- Ποσοτικός προσδιορισμός βιοχημικών δεικτών
- Ερωτηματολόγια - εργαλεία ανίχνευσης διατροφικού κινδύνου και διατροφικής αξιολόγησης
- Εκτίμηση διαιτητικής πρόσληψης.

#### 4.2.1 Ανθρωπομετρικές παράμετροι

Η ανθρωπομετρική αξιολόγηση [31] περιλαμβάνει την αξιολόγηση τόσο της ακούσιας απώλειας βάρους όσο και της σύστασης σώματος. Τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά επηρεάζονται από διάφορους παράγοντες όπως η ηλικία, το φύλο, η εθνικότητα, παθολογικές καταστάσεις, καθώς και από τη διατροφή και τη σωματική δραστηριότητα.

#### Αξιολόγηση της ακούσιας απώλειας βάρους.

Εξαρτάται από την αναπαραγωγιμότητα και το σφάλμα των μετρήσεων. Περιλαμβάνει τις εξής μετρήσεις:

- Σωματικό βάρος και απώλεια βάρους

Ο Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) ή Δείκτης Quetelet, υπολογίζεται βάσει του τύπου  $\Delta\text{Μ}\Sigma = \frac{\text{βάρος}}{\text{ύψος}^2}$ . Οι ασθενείς κατηγοριοποιούνται βάση του ΔΜΣ όπως φαίνεται παρακάτω:

<b>Body Mass Index</b>	<b>Classification</b>
< 18.5	Under Weight
18.5 - 24.9	Normal Weight
25 - 29.9	Over Weight
30.0 - 34.9	Obesity Class 1
35.0 - 39.9	Obesity Class 2
40 or above	Obesity Class 3

Ο ΔΜΣ δεν αποτελεί αξιόπιστο δείκτη της κατάστασης θρέψης στους ογκολογικούς ασθενείς, γι' αυτό χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλες ανθρωπομετρικές μεθόδους. Η μειωμένη του αξιοπιστία έγκειται στο γεγονός ότι δε συνυπολογίζει τη μείωση λήψης τροφής ή κλινικώς σημαντικές μεταβολές

του σωματικού βάρους που αναλογούν σε κυτταρική μάζα. Ο ΔΜΣ μπορεί να δώσει λανθασμένα αποτελέσματα σε περιπτώσεις ύπαρξης οιδήματος, ασκίτη ή εκτεταμένης ανάπτυξης όγκου. Επιπλέον, σε υπέρβαρους ή παχύσαρκους ασθενείς, ο ΔΜΣ θεωρείται ανεπαρκής δείκτης πρόγνωσης της νόσου λόγω διακύμανσης στη σύσταση σώματος και στην κατάσταση θρέψης με αυξημένη συχνότητα συνύπαρξης σαρκοπενίας – παχυσαρκίας [32].

Η ακούσια απώλεια βάρους αποτελεί συχνά το πρώτο σύμπτωμα των ογκολογικών ασθενών. Πολλές φορές η απώλεια βάρους αναδεικνύεται ως πιο αξιόπιστος δείκτης από το ΔΜΣ για την ανίχνευση του υποσιτισμού [33].

### **Αξιολόγηση της σύστασης σώματος**

Η σύσταση του σώματος και κατ' επέκταση η κατάσταση θρέψης επηρεάζονται σε πολλές παθολογικές καταστάσεις αναδεικνύοντας την αναγκαιότητα εκτίμησης της μυϊκής και λιπώδους μάζας. Οι διαθέσιμες μέθοδοι για την εκτίμηση της μυϊκής μάζας όπως η μέθοδος της βιοηλεκτρικής εμπέδησης, η διπλή απορρόφηση με ακτίνες X (DEXA), η αξονική και μαγνητική τομογραφία παρουσιάζονται αναλυτικότερα στη συνέχεια [34].

- Πάχος δερματικών πτυχών

Η μέτρηση του πάχους των δερματικών πτυχών πραγματοποιείται με δερματοπτυχόμετρα ακριβείας και εκτιμά τα αποθέματα του υποδόριου λίπους παρέχοντας μια εκτίμηση του συνολικού λίπους του σώματος.

- Περίμετρος μέσου βραχίονα (MAC) - Μέτρηση της πτυχής τρικέφαλου (TSF)

Η μέτρηση της πτυχής τρικέφαλου (TSF) συνδυάζεται με την μέτρηση της περιφέρειας στο μέσο βραχίονα για τον υπολογισμό της περιφέρειας μυός του βραχίονα (MAMC) και της επιφάνειας μυός μέσου βραχίονα (MAMA). Οι μεταβλητές αυτές αντικατοπτρίζουν τα αποθέματα της ολικής μυϊκής μάζας και ως εκ τούτου της πρωτεΐνης. Η εφαρμογή στην κλινική πράξη περιορίζεται σε περιπτώσεις όπου άλλες μέθοδοι (π.χ. βιοηλεκτρική εμπέδηση) δεν είναι διαθέσιμες [35].

- Διάλυμα ισοτόπων

Μέσω υπολογισμού διαλυμάτων ισοτόπων νερού μπορεί να εκτιμηθεί η κατανομή στον ενδοκυττάριο και εξωκυττάριο χώρο και κατ' επέκταση η ελεύθερη λίπους μάζα σώματος και το λίπος [36].

- Μέθοδος βιοηλεκτρικής εμπέδησης (Bioimpedance analysis-BIA)

Η μέθοδος της βιοηλεκτρικής εμπέδησης είναι η πιο διαδεδομένη μέθοδος εκτίμησης της σύστασης σώματος. Βασίζεται στον υπολογισμό των υγρών του σώματος μέσω μέτρησης της αντίστασης των ιστών στη διέλευση υψηλής συχνότητας ηλεκτρικού ρεύματος. Ο λιπομετρητής λειτουργεί όταν ένα χαμηλής έντασης ηλεκτρικό ρεύμα συχνότητας 50 kHz διαπερνά μέσω των άκρων όλο το σώμα και αναλόγως της αντίστασης αυτού εκτιμάται το συνολικό λίπος και η άλιπη μάζα. Η μέθοδος [37] χρησιμοποιείται για την περιγραφή της σύνθεσης του σώματος πληθυσμών παρά μεμονωμένων περιστατικών όντας εύκολη, χαμηλού κόστους, με καλή επαναληψιμότητα και αξιοπιστία.

- Μέθοδος διπλής ενέργειας φωτονιακής απορροφησιομέτρησης (DEXA)

Η μέθοδος DXA βασίζεται στον βαθμό απορρόφησης ακτίνων X διαφορετικών ιστών του σώματος δύο διαφορετικών ενεργειακών πεδίων. Επιτρέπει την γρήγορη εκτίμηση της σύστασης σώματος και την ποσοτικοποίηση λίπους, οστικής και μυϊκής μάζας με ελάχιστη έκθεση σε ακτινοβολία. Χρησιμοποιείται κυρίως ως εργαλείο μέτρησης οστικής μάζας για τη διάγνωση οστεοπόρωσης ενώ η χρήση της ως εργαλείο διατροφικής αξιολόγησης σε χρόνιους πάσχοντες είναι περιορισμένη [34].

- Αξονική / Μαγνητική υπολογιστική τομογραφία (CT / MRI)

Οι εξετάσεις αυτές προσφέρουν εικόνες υψηλής ανάλυσης που επιτρέπουν την ποσοτικοποίηση σε επίπεδο σύστασης σώματος συμπεριλαμβανομένου του λιπώδους ιστού, της μυϊκής μάζας καθώς και των διαφόρων οργάνων. Ωστόσο, δεν είναι ευρέως διαθέσιμες λόγω υψηλού κόστους ή/και έκθεσης σε ακτινοβολία [38].

#### 4.2.2 Βιοχημικές παράμετροι

Οι αιματολογικοί και βιοχημικοί δείκτες συμβάλλουν στην εκτίμηση του πρωτεϊνικού προφίλ των ασθενών, της θρέψης του οργανισμού και της πορείας της νόσου. Επί παρουσίας νόσου, οι δείκτες αυτοί μεταβάλλονται καθώς υπόκεινται σε ομοιοστατικούς μηχανισμούς. Στον ογκολογικό ασθενή, οι βιοχημικοί δείκτες προσφέρουν μια ένδειξη των μεταβολικών αλλαγών που υφίστανται κατά τη διάρκεια της νόσου και της καταλληλότητας της διατροφικής θεραπείας.

Οι πιο κοινά χρησιμοποιούμενες εργαστηριακές μετρήσεις για την αξιολόγηση της διατροφικής κατάστασης είναι οι εξής [39]:

- Ουρία / Κρεατινίνη

Η ουρία παράγεται ως τελικό προϊόν της διάσπασης των πρωτεϊνών και η τιμή της αντικατοπτρίζει το βαθμό πρόσληψης πρωτεϊνών μέσω της διαίτας και τον ρυθμό καταβολισμού τους. Αυξημένη τιμή ουρίας μπορεί να είναι παραπλανητική σε περιπτώσεις διαταραχής νεφρικής λειτουργίας και αφυδάτωσης.

Η κρεατινίνη αποτελεί έναν πιο ευαίσθητο δείκτη της μυϊκής μάζας από την ουρία. Προκύπτει από τη διάσπαση της μυϊκής φωσφορικής κρεατίνης και αποβάλλεται μέσω των νεφρών. Η αξιοπιστία της αυξάνεται όταν υπολογίζεται η 24ωρη απέκκριση της κρεατινίνης διορθωμένη για το ύψος του ασθενούς. Σε λανθασμένη διάγνωση δυσθρεψίας μπορεί να οδηγήσουν περιπτώσεις oligουρίας ή απώλειας ούρων π.χ. λόγω λήψης διουρητικών.

#### • Πρωτεΐνες

Τα επίπεδα των ολικών λευκωμάτων που κυκλοφορούν στον ορό είναι μειωμένα σε συνθήκες αστίας αλλά και σε άλλες παθολογικές καταστάσεις. Η ύπαρξη μη διατροφικών παραγόντων (τραύμα, σήψη, ηπατοπάθειες, διαταραγμένη κατάσταση ύδατος) επηρεάζουν τις συγκεντρώσεις τους μειώνοντας την αξιοπιστία αυτών ως δείκτες της κατάστασης θρέψης. Ως εκ τούτου, τα ολικά λευκώματα αλλά και ορισμένες πρωτεΐνες ορού, όπως η αλβουμίνη, η προαλβουμίνη, η τρανσφερίνη και η δεσμεύουσα ρετινόλη, που παρουσιάζονται αναλυτικότερα στη συνέχεια μετρώνται ως δείκτες της κατάστασης θρέψης.

**3-μεθυλστιδίνη :** Η 3-μεθυλστιδίνη είναι ένα αμινοξύ που απελευθερώνεται κατά τη διάρκεια του μυϊκού καταβολισμού και αποβάλλεται μέσω των νεφρών. Η απέκκρισή της στα ούρα αποτελεί ένδειξη του ρυθμού πρωτεόλυσης παρέχοντας πληροφορίες για τη μυϊκή μάζα. Ωστόσο, η χρήση της στην κλινική πράξη περιορίζεται εξαιτίας του γεγονότος ότι επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες (φύλο, ηλικία, διατροφικές συνήθειες).

**Τρανσφερίνη :** Η τρανσφερίνη είναι μια πρωτεΐνη που συντίθεται στο ήπαρ και συμβάλλει στη μεταφορά του σιδήρου. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της είναι 8-10 ημέρες έχοντας το πλεονέκτημα ταχείας ανταπόκρισης των τιμών της σε μεταβολές των επιπέδων πρωτεΐνης. Η χρήση της περιορίζεται λόγω χαμηλής ειδικότητας εφόσον η συγκέντρωσή της στον ορό επηρεάζεται σε περιπτώσεις μεταβολών των επιπέδων σιδήρου.

**Πρωτεΐνη δεσμεύουσα τη ρετινόλη :** Συνδέεται με την προαλβουμίνη σχηματίζοντας ένα σύμπλεγμα. Διαθέτει μικρό χρόνο ημίσειας ζωής ωστόσο εξαιτίας χαμηλής ειδικότητας η χρήση της περιορίζεται. Τα επίπεδά της ελαττώνονται επί ύπαρξης υπερθυρεοειδισμού, ηπατικής νόσου, ανεπάρκειας βιταμίνης Α.

**Προαλβουμίνη :** Αναφέρεται και ως πρωτεΐνη δεσμεύουσα τη θυροξίνη. Συντίθεται στο ήπαρ και έχει ταχύ χρόνο ημίσειας ζωής που αντιστοιχεί σε 2-3 ημέρες. Τα επίπεδά της ελαττώνονται σε συνθήκες δυσθρεψίας αλλά και σε συνθήκες φλεγμονής καθιστώντας την αναξιόπιστο δείκτη της κατάστασης θρέψης.

**Αλβουμίνη :** Η αλβουμίνη αποτελεί έναν ευρέως χρησιμοποιούμενο δείκτη φλεγμονής και θρέψης. Η σύνθεση αλβουμίνης καταστέλλεται σε κακή θρέψη και σε παρουσία φλεγμονής καθιστώντας την υποαλβουμιναιμία αξιόπιστο δείκτη κακής θρέψης. Παράλληλα, αποτελεί προγνωστικό παράγοντα της νόσου αποτελώντας ταυτόχρονα μια ένδειξη για τη βαρύτητα της νόσου. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της είναι 20 μέρες καθιστώντας την μη ευαίσθητη σε οξείες διαιτητικές αλλαγές.

- **Δείκτες φλεγμονής**

Ο πιο συχνά χρησιμοποιούμενος δείκτης φλεγμονής στην κλινική πρακτική είναι η CRP. Έχει μικρό χρόνο ημίσειας ζωής που αντιστοιχεί σε 19 ώρες, ενώ ο ρυθμός σύνθεσης της αυξάνεται σε απαντήσεις οξείας φάσεως. Τα αυξημένα επίπεδα της CRP σχετίζονται θετικά με απώλεια βάρους, με μειωμένη λειτουργική ικανότητα και αυξημένη θνησιμότητα των ογκολογικών ασθενών ανεξάρτητα από τον τύπο του καρκίνου.

Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στην αύξηση των επιπέδων CRP επί παρουσίας καρκίνου είναι οι εξής [40]:

1. Η αύξηση του όγκου μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα της CRP μέσω πρόκλησης φλεγμονής.
2. Η CRP δρα ως δείκτης της ανοσοαπόκρισης στα καρκινικά αντιγόνα.
3. Αύξηση της παραγωγής φλεγμονωδών πρωτεϊνών από τα καρκινικά κύτταρα
4. Επαγωγή της έκκρισης IL-6 και IL-8 από τα καρκινικά κύτταρα, οι οποίες προάγουν την παραγωγή CRP.

Τα επίπεδα της CRP και της λευκοματίνης ορού συνδυάζονται για τη δημιουργία του προγνωστικού δείκτη GPS. Το GPS αποτελεί ένα προγνωστικό σκορ βασισμένο στις τιμές της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (C-reactive protein – CRP) και της αλβουμίνης. Συμβάλλει στον εντοπισμό των ογκολογικών ασθενών που δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία και έχουν αυξημένο κίνδυνο θνητότητας. Αυξημένη βαθμολογία σχετίζεται με επιδείνωση της πρόγνωσης. Ασθενείς με CRP >10 mg/l και συνυπάρχουσα υπολευκωματιναιμία παρουσιάζουν κακή πρόγνωση. Αντιθέτως, η ύπαρξη υπολευκωματιναιμίας, χωρίς παράλληλη αύξηση της συγκέντρωσης της CRP, δεν συνεπάγεται χαμηλότερα επίπεδα επιβίωσης.

- **Ισοζύγιο του αζώτου**

Υπολογισμός της περιεκτικότητας του οργανισμού σε πρωτεΐνη μπορεί να γίνει βάσει του υπολογισμού του ισοζυγίου αζώτου. Θετικό ισοζύγιο προκύπτει στην περίπτωση που η πρόσληψη αζώτου υπερβαίνει

τις απώλειες μέσω των νεφρών, του γαστρεντερικού και του δέρματος και αρνητικό σε αντίθετη περίπτωση.

- **Απόλυτος αριθμός λεμφοκυττάρων**

Η δυσθρεψία σχετίζεται με ελάττωση της ανοσοικανότητας του οργανισμού και κατά συνέπεια με μειωμένο αριθμό λεμφοκυττάρων. Η χρήση τους, ωστόσο, είναι περιορισμένη ως δείκτη της κατάστασης θρέψης εξαιτίας της ύπαρξης πολλών παραγόντων που μπορούν να οδηγήσουν σε λεμφοπενία.

- **Δοκιμασίες επιβραδυνόμενης δερμοαντίδρασης**

Οι δοκιμασίες επιβραδυνόμενης δερμοαντίδρασης αποτελούν αντιδράσεις ανοσολογικής απάντησης που επηρεάζονται σε συνθήκες δυσθρεψίας. Το αποτέλεσμα των δοκιμασιών επηρεάζεται από καταστάσεις που μεταβάλλουν την κυτταρική ανοσία όπως λοιμώξεις, λήψη φαρμάκων (στεροειδή, ανοσοκατασταλτικά κ.ά.) καθιστώντας τις μη αξιόπιστο δείκτη ιδίως σε βαρέως πάσχοντες με συννοσηρότητες.

#### **4.2.3 Εργαλεία αξιολόγησης διατροφικής κατάστασης**

Τα διαθέσιμα διατροφικά εργαλεία - ερωτηματολόγια για την ανίχνευση του διατροφικού κινδύνου των ασθενών με στόχο την έγκαιρη διάκριση όσων διατρέχουν κίνδυνο υποθρεψίας είναι αρκετά και ποικίλουν ως προς τις παραμέτρους που χρησιμοποιούν αλλά και ως προς την καταλληλότητα - αξιοπιστία τους σε σχέση με τον πληθυσμό που μελετάται. Ερωτηματολόγια διατροφικής αξιολόγησης που χρησιμοποιούνται ευρέως στην κλινική πράξη είναι τα εξής [41]:

- Mini Nutritional Assessment (MNA) με κύρια χρήση στη διατροφική αξιολόγηση του γηριατρικού πληθυσμού.
- Subjective Global Assessment (SGA) και Patient Generated – Subjective Global Assessment (PG-SGA) που βασίζεται στην υποκειμενική αυτοαξιολόγηση και στο ιατρικό ιστορικό, περιλαμβάνοντας παραμέτρους όπως το βάρος, η πρόσληψη τροφής, η λειτουργική κατάσταση.
- Nutritional Risk Screening (NRS 2002) [42] που δημιουργήθηκε από την ESPEN και διαθέτει υψηλή διαγνωστική αξία και επαναληψιμότητα για την αξιολόγηση των νοσηλεύομενων ασθενών. Αξιολογεί πέραν της κατάστασης θρέψης και τη βαρύτητα της νόσου εξαιτίας των αυξημένων διατροφικών απαιτήσεων και προσαρμογή ηλικίας για ασθενείς >70 ετών. Χρησιμοποιείται ευρέως για την ανίχνευση του διατροφικού κινδύνου σε διαφορετικούς πληθυσμούς ασθενών μεταξύ των οποίων και σε ογκολογικούς ασθενείς.

- Malnutrition Screening Tool (MST) που είναι ένα γρήγορο εργαλείο διατροφικής αξιολόγησης σύμφωνα με την ASPEN.
- Malnutrition Universal Screening Tool (MUST) σχεδιασμένο για ενήλικους ασθενείς.

Άλλα εργαλεία, όπως το Nutritional Risk index (NRI) [43] και το Prognostic Nutritional Index (PNI) [44] προβλέπουν τον κίνδυνο δυσθρεψίας και επιπλοκών.

Η αποδοτικότητα των εργαλείων αξιολογείται βάσει της προβλεπτικής ικανότητας των κλινικών επιπτώσεων σχετιζόμενων με την παρουσία δυσθρεψίας. Μελέτες σε ογκολογικούς ασθενείς με τα αναφερόμενα εργαλεία διατροφικής αξιολόγησης αναδεικνύουν την καταλληλότητα χρήσης τους στη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα των υπάρχουσών μελετών, το εργαλείο MST θεωρήθηκε κατάλληλο για εφαρμογή σε ακτινοθεραπευόμενους ογκολογικούς ασθενείς [45], το εργαλείο MUST και το NRS - 2002 κρίθηκαν από την ESPEN ως κατάλληλα για χρήση σε ενδονοσοκομειακό περιβάλλον [46]. Μία μελέτη κατέδειξε καλή προβλεπτική ικανότητα του NRS - 2002 ως προς την εμφάνιση μετεγχειρητικών επιπλοκών σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε επέμβαση αφαίρεσης όγκου του πεπτικού [47]. Τα εργαλεία που έχουν μελετηθεί ευρύτερα σε ογκολογικούς ασθενείς είναι το MNA και το PG-SGA αλλά έως τώρα δεν έχει αναδειχθεί κάποιο από αυτά ως το gold standard στην κλινική πράξη.

Για την εκτίμηση της λειτουργικής κατάστασης, εφαρμόζονται δοκιμασίες προσδιορισμού της ακούσιας και εκούσιας λειτουργικότητας των μυών και μυϊκής απόδοσης. Η κλίμακα ECOG Performance Status (ECOG – PS) αποτελεί μία απλή και ευρέως χρησιμοποιούμενη μέθοδο για τον έλεγχο της λειτουργικής κατάστασης των ασθενών ως προς την ικανότητα διεκπεραίωσης καθημερινών δραστηριοτήτων [48]. Παράλληλα, σημαντικός κρίνεται ο προσδιορισμός του Edmonton Symptom Assessment Scale (ESAS), για τον υπολογισμό του οποίου αξιολογείται η παρουσία κοινών συμπτωμάτων αλλά και η σοβαρότητα αυτών από τους ίδιους τους ογκολογικούς ασθενείς [49].

#### 4.2.3.1 *Mini Nutritional Assessment (MNA)*

Το εργαλείο αξιολόγησης MNA αρχικά δημιουργήθηκε με στόχο για τον έγκαιρο εντοπισμό παρουσίας υποσιτισμού και του κινδύνου ανάπτυξης του σε άτομα τρίτης ηλικίας. Πρόκειται για ένα ερωτηματολόγιο 18 ερωτήσεων συνολικά που ταξινομεί τους ασθενείς σε τρεις κατηγορίες: σε υποθρεπτικούς, σε κίνδυνο υποθρεψίας και σε ασθενείς με καλή θρέψη. Η συνοπτική μορφή του ερωτηματολογίου αποτελείται από 5 ερωτήσεις και διερευνά τυχόν μεταβολές στην πρόσληψη τροφής, το σωματικό βάρος, την κινητικότητα, καθώς και τη νευροψυχιατρική κατάσταση του ασθενούς.



Βαθμολογία < 11 υποδηλώνει υποθρεψία. Η πλήρης αξιολόγηση είναι εκτενέστερη και περιλαμβάνει περισσότερες πληροφορίες που αφορούν το ιατρικό ιστορικό, τις διατροφικές συνήθειες καθώς και μετρήσεις περιφερειών σώματος. Η μέγιστη βαθμολογία είναι 30 βαθμοί ενώ βαθμολογία < 17 υποδηλώνει υποθρεψία και βαθμολογία 17-23,5 κίνδυνο υποθρεψίας [50].

Το συγκεκριμένο εργαλείο διαλογής δύναται να χρησιμοποιηθεί στη διατροφική εκτίμηση του ογκολογικού πληθυσμού. Η πρακτικότητά του αποδεικνύεται σε πλήθος μελετών που καταδεικνύουν συσχέτιση της βαθμολογίας με εργαστηριακούς δείκτες (αιμοσφαιρίνη, αλβουμίνη, CRP ορού) σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο, αποτελώντας ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη για επιβίωση [51,52].

#### 4.2.3.2 *Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA)*

Το Subjective Global Assessment (SGA) είναι ένα πιστοποιημένο εργαλείο διατροφικής αξιολόγησης που βασίζεται στο ιατρικό ιστορικό και την φυσική εξέταση. Εφαρμόζεται στην αξιολόγηση κατάστασης θρέψης διαφορετικών ομάδων ασθενών κατηγοριοποιώντας τους σε εκείνους με καλή θρέψη, μέτρια και σοβαρή υποθρεψία. Έχει υψηλό βαθμό επαναληψιμότητας, ωστόσο ελλείπεται της ικανότητας ανίχνευσης μικρών μεταβολών στην κατάσταση θρέψης.

Το PG-SGA αναπτύχθηκε από το SGA και διαμορφώθηκε κατάλληλα για χρήση σε ογκολογικούς ασθενείς επιτρέποντας την έγκαιρη αναγνώριση των υποσιτιζόμενων ασθενών. Το PG-SGA περιλαμβάνει εκτός της αξιολόγησης από τον επαγγελματία υγείας και αυτοαξιολόγηση από τον ίδιο τον ασθενή. Το σκορ του PG-SGA είναι μια συνεχής μεταβλητή, σε αντίθεση με το SGA που είναι κατηγορική μεταβλητή. Βάσει της βαθμολογίας, ο ασθενής κατατάσσεται σε έχων καλή διατροφική κατάσταση, μέτρια ή σοβαρή υποθρεψία. Όσο υψηλότερη είναι η βαθμολογία τόσο αυξάνεται η βαρύτητα της υποθρεψίας. Βαθμολογία  $\geq 9$  αντικατοπτρίζει την αναγκαιότητα διατροφικής παρέμβασης με τη μορφή διατροφικής συμβουλευτικής, πόσιμων συμπληρωμάτων, εντερικής ή παρεντερικής σίτισης.

Πρόκειται για ένα εργαλείο με μεγάλη ευαισθησία (100%), ειδικότητα (73%) και επαναληψιμότητα. Έχει συσχετιστεί ερευνητικά με τη νοσηρότητα και την ποιότητα ζωής των ογκολογικών ασθενών [53].

## ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### **5 ΣΚΟΠΟΣ ΚΑΙ ΕΠΙΜΕΡΟΥΣ ΣΤΟΧΟΙ ΕΡΕΥΝΑΣ**

Κύριος σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διατροφική αξιολόγηση ογκολογικών ασθενών με μεταστατικά νεοπλασματικά νοσήματα, πριν την έναρξη συστηματικής θεραπείας πρώτης γραμμής. Τα βασικά ερευνητικά ερωτήματα περιλαμβάνουν τα εξής :

- Αξιολόγηση της κατάστασης θρέψης ογκολογικών ασθενών πριν την έναρξη χημειοθεραπείας πρώτης γραμμής, βάσει επικαιροποιημένων εργαλείων αξιολόγησης διατροφικής κατάστασης και ανίχνευσης υποθρεψίας όπως το MNA και το PG-SGA.
- Συσχέτιση της διατροφικής κατάστασης των ασθενών με δημογραφικά στοιχεία (φύλο, ηλικία, κλπ), σωματομετρικά χαρακτηριστικά, τη λειτουργική κατάσταση μέσω του εργαλείου Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS) και με την παρουσία συστηματικής φλεγμονής μέσω του δείκτη modified Glasgow Prognostic Score (mGPS), καθώς και με τον προγνωστικό δείκτη που συνδυάζει τη φλεγμονή με την λειτουργικότητα (ECOG-PS/mGPS framework).
- Συσχέτιση της κατάστασης θρέψης των ασθενών με δεδομένα από το ιστορικό και το συμπτωματικό φορτίο της νόσου καθώς και με την εντόπιση της πρωτοπαθούς εστίας.
- Διερεύνηση της αλληλεπίδρασης της κατάστασης θρέψης με την έκβαση και την αποτελεσματικότητα της θεραπείας και την ανταπόκριση των ασθενών σε αυτήν [Response Rate, εμφάνιση τοξικότητας, μεταβολές/καθυστερήσεις δόσεων χημειοθεραπείας, ανάγκη χορήγησης αντιβιοτικών, ανάγκη ενδοноσοκομειακής νοσηλείας, συνολική επιβίωση (OS)].

### **6 ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ**

Πρόκειται για μία προοπτική μελέτη παρατήρησης (prospective observational study), η διεξαγωγή της οποίας εγκρίθηκε από το Επιστημονικό και το Διοικητικό Συμβούλιο του Νοσοκομείου στο οποίο έλαβε χώρα καθώς και από την Επιστημονική Επιτροπή του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Όλοι οι ασθενείς ενημερώθηκαν για την μελέτη και συμπλήρωσαν το έντυπο συγκατάθεσης για την ένταξή τους στην έρευνα, καθώς και για την τήρηση της ανωνυμίας τους και το απόρρητο των αποτελεσμάτων.

## 6.1 Πληθυσμός μελέτης –Κριτήρια ένταξης/αποκλεισμού

Ο πληθυσμός της μελέτης συμπεριέλαβε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο οι οποίοι εισήχθησαν στην Α ΧΜΘ του Α.Ν.Θ. Θεαγένειο για έναρξη χημειοθεραπείας πρώτης γραμμής.

Ορίστηκαν συγκεκριμένα κριτήρια συμμετοχής - ένταξης στη μελέτη καθώς και κριτήρια αποκλεισμού επιθυμώντας να εξαιρεθούν ασθενείς στους οποίους η κατάσταση θρέψης πιθανώς να είχε επηρεαστεί από άλλους παράγοντες.

### Κριτήρια Συμμετοχής- Ένταξης :

- Ηλικία >18 ετών
- Ιστολογικά ή/και κυτταρολογικά επιβεβαιωμένη διάγνωση μεταστατικού όγκου, όπου αυτό καθίσταται εφικτό
- Μετρήσιμη, μη ακτινοβολημένη νόσος σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST

### Κριτήρια Αποκλεισμού :

- Ιστορικό δεύτερου ενεργού νεοπλασματος, με εξαίρεση τα μη- μελανώματα δέρματος
- Υποβολή σε μείζονα χειρουργική επέμβαση τους τελευταίους 3 μήνες, ενεργός λοίμωξη ή/και φαρμακευτική αγωγή (π.χ. υψηλή δόση κορτικοστεροειδών) που θα μπορούσε να επηρεάσει τις μετρούμενες παραμέτρους
- Ανικανότητα συνεργασίας στην παροχή πληροφοριών

## 6.2 Σχεδιασμός- Υλοποίηση

### 6.2.1 Baseline καταγραφή

Πραγματοποιήθηκε βασική (baseline) καταγραφή, πριν την έναρξη της χημειοθεραπείας πρώτης γραμμής, των παρακάτω δεδομένων:

### Λεπτομερής καταγραφή ατομικού ιστορικού

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

- Ογκολογικό Ιστορικό: ημερομηνία διάγνωσης της νόσου, εντόπιση πρωτοπαθούς εστίας και μεταστατικών εστιών, στάδιο νόσου, ιστολογικός τύπος, βαθμός διαφοροποίησης – grade

#### Κλινική εξέταση – Ογκολογική αξιολόγηση

- Λειτουργική Κατάσταση: Performance Status –ECOG PS
- Αξιολόγηση συμπτωματολογίας: Edmonton Symptom Assessment Scale (ESAS) [54]
- Υπολογισμός κινδύνου θνησιμότητας : Charlson Comorbidity Index (CCI) [55]
- Εργαστηριακές εξετάσεις:

→Γενική αίματος : αιμοσφαιρίνη ορού - Hb (g/dL), λευκοκύτταρα - Leukocytes ( $10^9/l$ ), απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων - Neut ( $10^9/l$ ), απόλυτος αριθμός λεμφοκυττάρων - Lymphocytes ( $10^9/l$ ), λόγος ουδετερόφιλων προς λεμφοκύτταρα - Neutrophil-to-lymphocyte ratio, αιμοπετάλια - PLT ( $10^9/l$ )

→Βιοχημικός έλεγχος : λευκωματίνη ορού - Albumin (g/L), LDH (U/ml), C-αντιδρώσα πρωτεΐνη - CRP (mg/L), μέτρηση της συστηματικής φλεγμονής με το modified Glasgow Prognostic Score (mGPS) [56] καθώς και τον προγνωστικό δείκτη ECOG-PS/mGPS [57].

#### Διατροφική αξιολόγηση

- Ανθρωπομετρικές μετρήσεις : σωματικό βάρος, ύψος, δείκτης μάζας σώματος (Body Mass Index – BMI), Body Mass Index/Weight Loss Grade (BMI/WL) και καταγραφή του αναφερόμενου ιστορικού απώλειας σωματικού βάρους κατά τους προηγούμενους 3-6 μήνες.
- Ανίχνευση διατροφικού κινδύνου και αξιολόγηση κατάστασης θρέψης με τη χρήση κατάλληλων ερωτηματολογίων (Mini Nutritional Assessment - MNA και PG- SGA).

### **6.2.2 Επανεξέταση – Follow up**

Μετά την πάροδο 3 (τριών) μηνών από την έναρξη χημειοθεραπείας, πραγματοποιήθηκε επαναξιολόγηση – Follow up των ασθενών με καταγραφή των παρακάτω βασικών πληροφοριών για την πορεία της νόσου:

- Χημειοθεραπευτικό σχήμα
- Ανοχή στη χημειοθεραπεία : τοξικότητα (grades κατά NCI-CTC) , δοσολογία (πιθανή μείωση δόσεων, αναβολές θεραπείας, χρήση αυξητικών αιμοποιητικών παραγόντων), ημέρες ενδονοσοκομειακών νοσηλείων εξαιρουμένων των προγραμματισμένων ημερών χορήγησης χημειοθεραπείας (πιθανές λοιμώξεις, χορήγηση ή μη αντιβιοτικών)

- Ανταπόκριση στη θεραπεία στους 3 μήνες – Response Rate (PD, SD, PR, CR), επιπλοκές της νόσου καθώς και υπολογισμός διαστήματος ελεύθερο νόσου – Disease Free Survival (DFS) σε εντοπισμένους όγκους κεφαλής-τραχήλου
- Γραμμές χημειοθεραπείας (Total lines)
- Συνολική επιβίωση [Overall Survival, (OS)]

Επίσης, πραγματοποιήθηκε εκ νέου κλινική εξέταση – ογκολογική αξιολόγηση και διατροφική αξιολόγηση όπως περιγράφηκε αναλυτικά ανωτέρω.

### **6.3 Στατιστική ανάλυση**

Τα δεδομένα που συλλέχθηκαν, καταγράφηκαν και ακολούθως επεξεργάστηκαν στατιστικά με τη χρήση λογισμικού στατιστικής ανάλυσης (SPSS version 24).

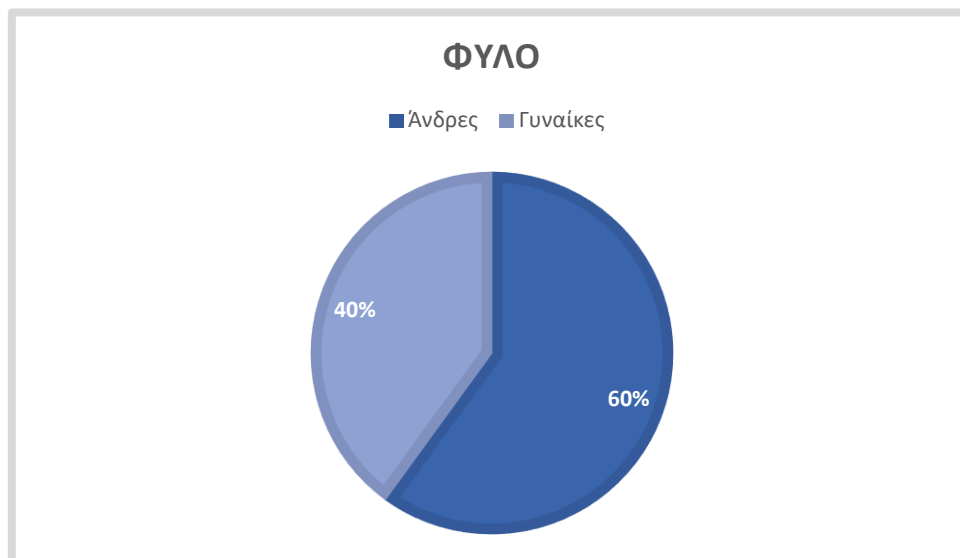
Η κανονικότητα της κατανομής των μεταβλητών αξιολογήθηκε μέσω του τεστ Shapiro Wilk. Οι αριθμητικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέση τιμή (+/- τυπική απόκλιση) για τις κανονικές μεταβλητές και ως διάμεση τιμή (1<sup>ο</sup>-3<sup>ο</sup> εκατοστημόριο – 1<sup>st</sup> – 3<sup>rd</sup> quartile) για τις μεταβλητές οι οποίες δεν ακολούθησαν κανονική κατανομή. Για την ανάλυση επιβίωσης χρησιμοποιήθηκαν οι καμπύλες επιβίωσης Kaplan Meier. Το μοντέλο αναλογικού κινδύνου (cox regression) χρησιμοποιήθηκε για την διερεύνηση της προβλεπτικής ικανότητας της εμφάνισης υποθρεψίας ως προς την επιβίωση. Ακολούθησε διόρθωση του μοντέλου ως προς την ηλικία (< 65 έτη vs ≥ 65 έτη), το φύλο και την πρωτοπαθή εντόπιση του όγκου.

## **7 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ**

### **7.1 Δημογραφικά Χαρακτηριστικά**

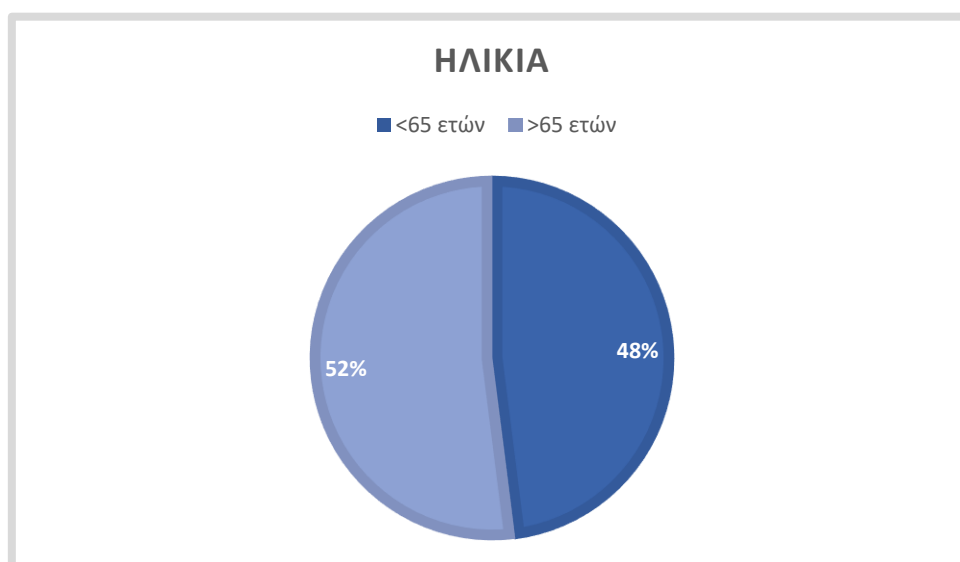
Παρακάτω παρουσιάζεται η ποσοστιαία κατανομή των ασθενών ανά φύλο, ηλικία, οικογενειακή κατάσταση, επάγγελμα, κάπνισμα και εντόπιση πρωτοπαθούς εστίας.

Στη μελέτη που έλαβε χώρα από τον 07/2021 μέχρι και τον 05/2022, συμμετείχαν συνολικά 50 ασθενείς, στην πλειοψηφία τους άνδρες, σε ποσοστό που αντιστοιχεί στο 60% των ασθενών (N=30), ενώ το 40% ήταν γυναίκες (N=20) [Γράφημα 1].



Γράφημα 1. Ποσοστιαία απεικόνιση των ασθενών με βάση το φύλο

Ο μέσος όρος ηλικίας των ασθενών ήταν τα 64 έτη Συγκεκριμένα, το 52% των ασθενών (N=26) ήταν >65 ετών ενώ το υπόλοιπο 48% (N=24) ήταν <65 ετών. [Γράφημα 2]

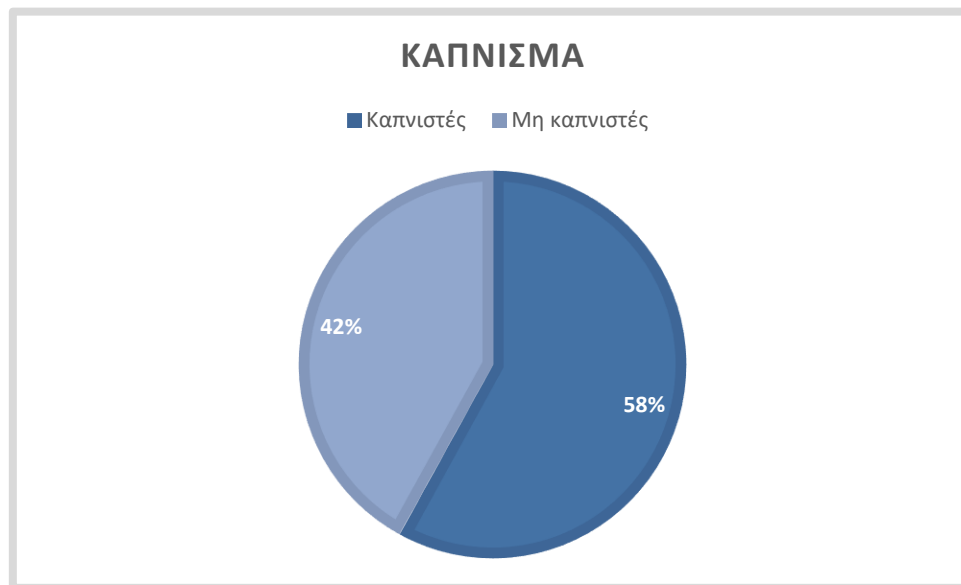


Γράφημα 2. Ποσοστιαία απεικόνιση των ασθενών με βάση την ηλικία

Από τους 50 ασθενείς, το 72% ήταν έγγαμοι (N=36), το 12% άγαμοι (N=6), το 8% ήταν χήροι (N=4) και το 8% διαζευγμένοι (N=4).

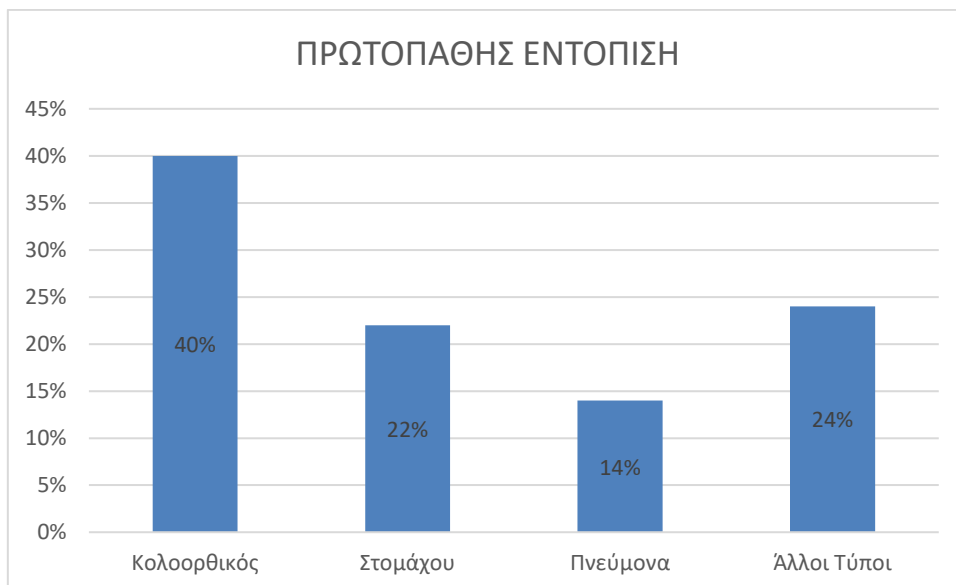
Όσον αφορά την επαγγελματική τους κατάσταση, το 64% των ασθενών ήταν συνταξιούχοι (N=32), το 18% ήταν εργαζόμενοι (N=9) και το 18% ήταν άνεργοι (N=9).

Περισσότεροι από τους μισούς συμμετέχοντες και συγκεκριμένα το 58% ήταν ενεργοί καπνιστές. [Γράφημα 3]



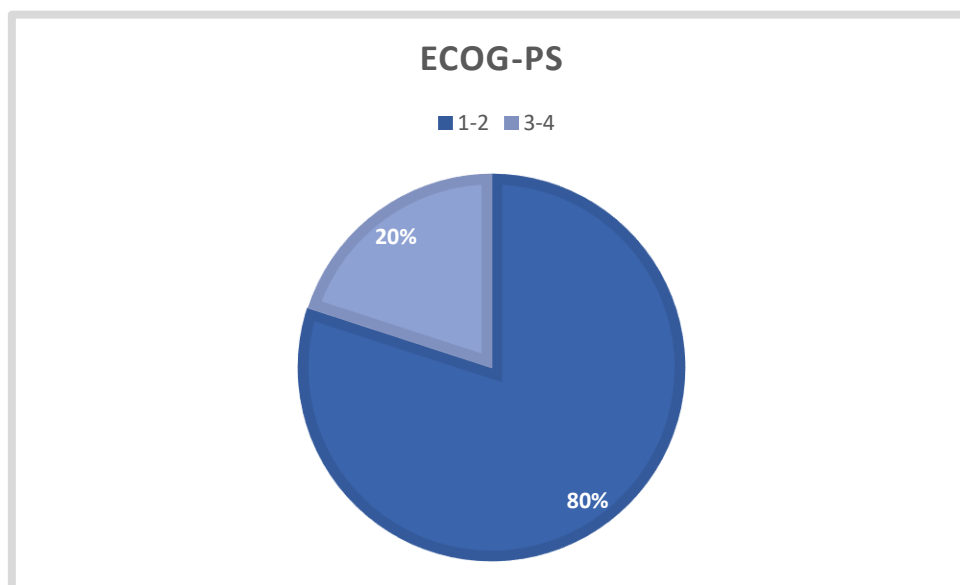
Γράφημα 3. Ποσοστιαία απεικόνιση των ασθενών ως καπνίζοντες και μη καπνίζοντες

Η πλειοψηφία των ασθενών, ήτοι το 40% αυτών είχε διαγνωστεί με κολοορθικό καρκίνο (N=20) ενώ ακολουθούν ο καρκίνος στομάχου σε ποσοστό 22% (N=11) και ο καρκίνος πνεύμονα σε ποσοστό 14% (N=7). [Γράφημα 4]



Γράφημα 4. Ποσοστά ασθενών ανάλογα με την πρωτοπαθή εστία

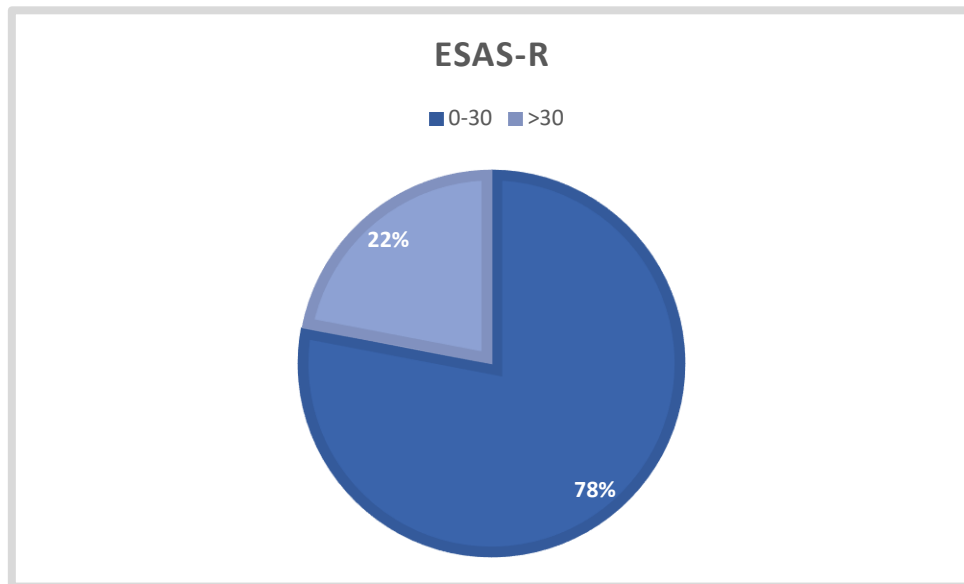
Η λειτουργικότητα του συνόλου του δείγματος αξιολογήθηκε σύμφωνα με το ECOG-PG Scale. Η λειτουργική κατάσταση του 80% των ασθενών (N=40) αξιολογήθηκε ως 1-2 δηλαδή η πλειοψηφία των ασθενών εμφάνιζε πριν την έναρξη της χημειοθεραπείας περιορισμούς στην εκτέλεση έντονων δραστηριοτήτων ή ήταν ικανό για κάθε είδους αυτοσυντήρηση και φροντίδα αλλά μη ικανό για την εκτέλεση διαφόρων εργασιών. Το 20% (N=10) αξιολογήθηκε ως 3-4 δηλαδή δήλωσε μη ικανό να αυτοσυντηρηθεί πλήρως ή ακόμη και εξαρτώμενο από τρίτους για την συντήρησή του. [Γράφημα 5]



Γράφημα 5. Αξιολόγηση λειτουργικής κατάστασης σύμφωνα με την κλίμακα ECOG-PG.

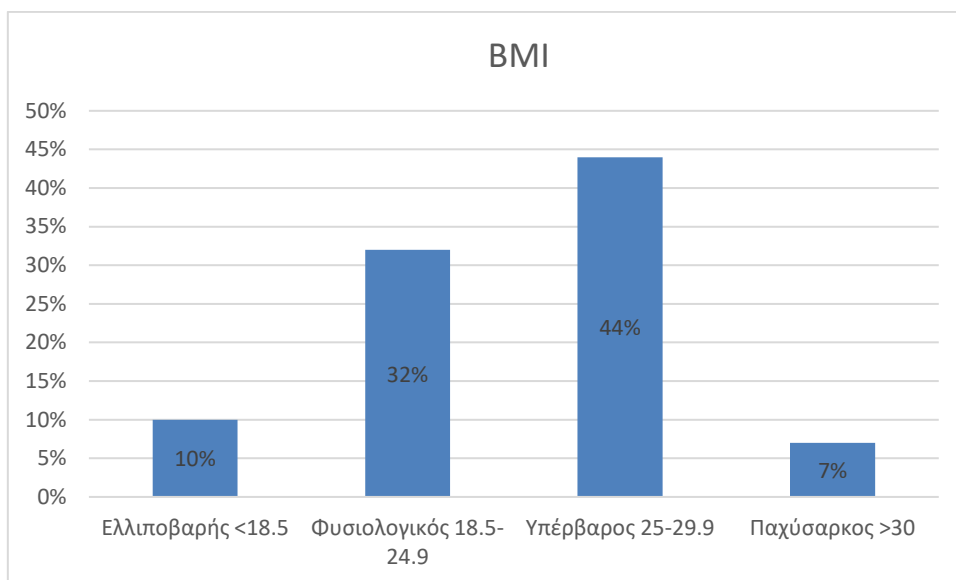


Όσον αφορά τη συμπτωματολογία, το 78% των ασθενών (N=39) παρουσίασε χαμηλή συμπτωματολογία συγκεντρώνοντας Edmonton Symptom Assessment Scale score: 0-30 και μόλις το 22% των ασθενών (N=11) παρουσίασε υψηλή συμπτωματολογία με ESAS-R score >30 κατά τη baseline καταγραφή. [Γράφημα 6]



Γράφημα 6. Ποσοστιαία απεικόνιση ασθενών σύμφωνα με την συμπτωματολογία

Κατά την έναρξη 1<sup>ης</sup> γραμμής χημειοθεραπείας, κατά την αξιολόγηση του BMI, φάνηκε ότι το 44% των ασθενών ήταν υπέρβαροι (N=22), το 32% είχαν φυσιολογικό BMI (N=16), και το 10% ήταν λιποβαρείς (N=5). Ένα μικρό ποσοστό ασθενών (5,3%) ήταν παχύσαρκοι. [Γράφημα 7]



Γράφημα 7. Ποσοστιαία απεικόνιση ασθενών με βάση το ΔΜΣ κατά την baseline καταγραφή.

Όσον αφορά την απώλεια βάρους πριν την έναρξη χημειοθεραπείας, διαπιστώθηκε ότι σε διάστημα 3 μηνών, το 48% των ασθενών (N=24) παρουσίασε απώλεια βάρους  $\leq 5\%$  του βάρους του ενώ το 52% των ασθενών (N=26) παρουσίασε απώλεια  $>5\%$ . Η αντίστοιχη απώλεια βάρους στους 6 μήνες πριν την έναρξη χημειοθεραπείας ήταν 42% (N=21) και 58% (N=29) αντίστοιχα. Τα δεδομένα παρουσιάζονται στους Πίνακες 2, 3 που ακολουθούν.

Απώλεια βάρους σε 3 μήνες	Ποσοστό ασθενών	Αριθμός ασθενών
$\leq 5\%$	48%	24
$>5\%$	52%	26

Πίνακας 2. Ποσοστιαία απεικόνιση ασθενών σύμφωνα με το ποσοστό απώλειας βάρους σε 3m

Απώλεια βάρους σε 6 μήνες	Ποσοστό ασθενών	Αριθμός ασθενών
$\leq 5\%$	42%	21
$>5\%$	58%	29

Πίνακας 3. Ποσοστιαία απεικόνιση ασθενών σύμφωνα με το ποσοστό απώλειας βάρους σε 6m

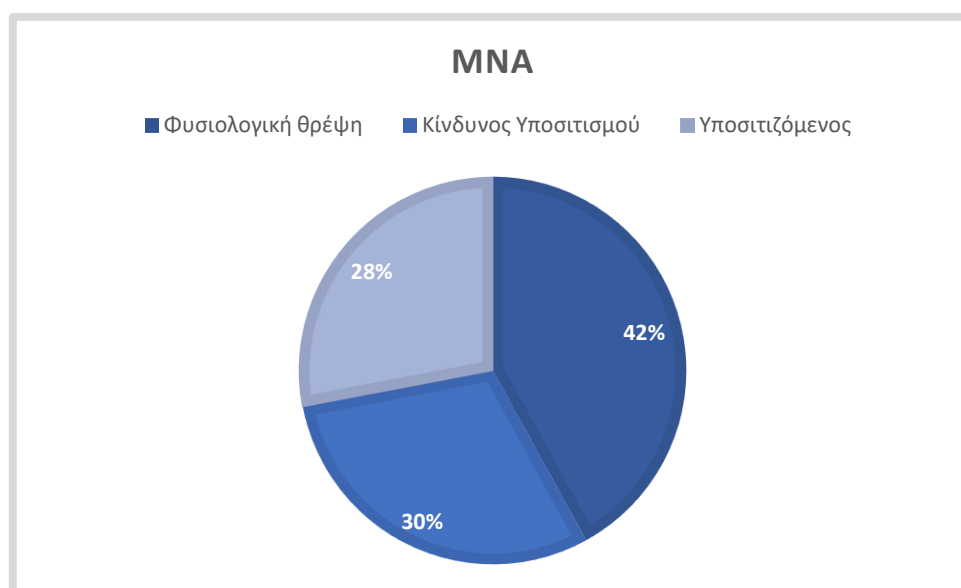
Στον Πίνακα 1 που ακολουθεί παρουσιάζονται τα βασικά χαρακτηριστικά του δείγματος. Τα αριθμητικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων όπως ηλικία, ανθρωπομετρικά στοιχεία, λειτουργικοί και βιοχημικοί δείκτες καταγράφηκαν κατά την έναρξη της μελέτης και παρουσιάζονται ως μέσες τιμές και  $\pm$ τυπικές αποκλίσεις.

	MEAN VALUE	MINIMUM	MAXIMUM	SD
Age (years)	64.42	41	84	9.76
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.3	13.16	36.51	4.68
ESAS Score	15	0	30	16.34
MNA Total	21	8	29.5	5.9

Πίνακας 1. Περιγραφικά χαρακτηριστικά του δείγματος.

## 7.2 Εργαλεία Διατροφικής Αξιολόγησης

Ακολούθησε η εφαρμογή του εργαλείου MNA για την κατηγοριοποίηση των ασθενών ανάλογα με την κατάσταση θρέψης τους σε 3 κατηγορίες : ασθενείς με καλή θρέψη σε ποσοστό 42% (N=21), σε κίνδυνο υποσιτισμού σε ποσοστό 30% (N=15) και σε υποσιτιζόμενους ασθενείς σε ποσοστό 28% (N=14). [Γράφημα 8]



Γράφημα 8. Αξιολόγηση της κατάστασης θρέψης σύμφωνα με το MNA score

Με βάση το συνολικό σκορ που συγκέντρωσαν οι ασθενείς στην αξιολόγηση με το εργαλείο διατροφικής αξιολόγησης PG-SGA διαχωρίστηκαν σε δύο κατηγορίες όπως παρουσιάζεται στον Πίνακα 6 :

PG-SGA Score	Ποσοστό ασθενών	Αριθμός ασθενών
<9	50%	25
>=9	50%	25

Πίνακας 6. Ποσοστιαία απεικόνιση ασθενών σύμφωνα με το PG-SGA score

### 7.3 Δείκτες Συστηματικής Φλεγμονής

Πραγματοποιήθηκε μέτρηση του λόγου ουδετεροφίλων προς λεμφοκύτταρα, του mGPS, και του συνολικού σκορ στα ερωτηματολόγια MNA και PG-SGA και ακολούθησε στατιστική ανάλυση των μετρούμενων παραμέτρων σε σχέση με τη μέση επιβίωση των ασθενών (months) έως τη λήξη της μελέτης. Τα δεδομένα που αντλήθηκαν παρουσιάζονται στη συνέχεια.

Ο λόγος ουδετεροφίλων προς λεμφοκύτταρα διαχωρίστηκε σε δύο κατηγορίες υποδηλώνοντας το βαθμό υποκλινικής φλεγμονής. Το 68% των ασθενών (N=34) είχε Neut/Lymph ratio <5%, ενώ το 32% των ασθενών (N=16) >=5%. [Πίνακας 4]

Neut/Lymph ratio	Ποσοστό ασθενών	Αριθμός ασθενών
<5%	68%	34
>=5%	32%	16

Πίνακας 4. Ποσοστιαία απεικόνιση ασθενών σύμφωνα με το Neut/Lymph ratio

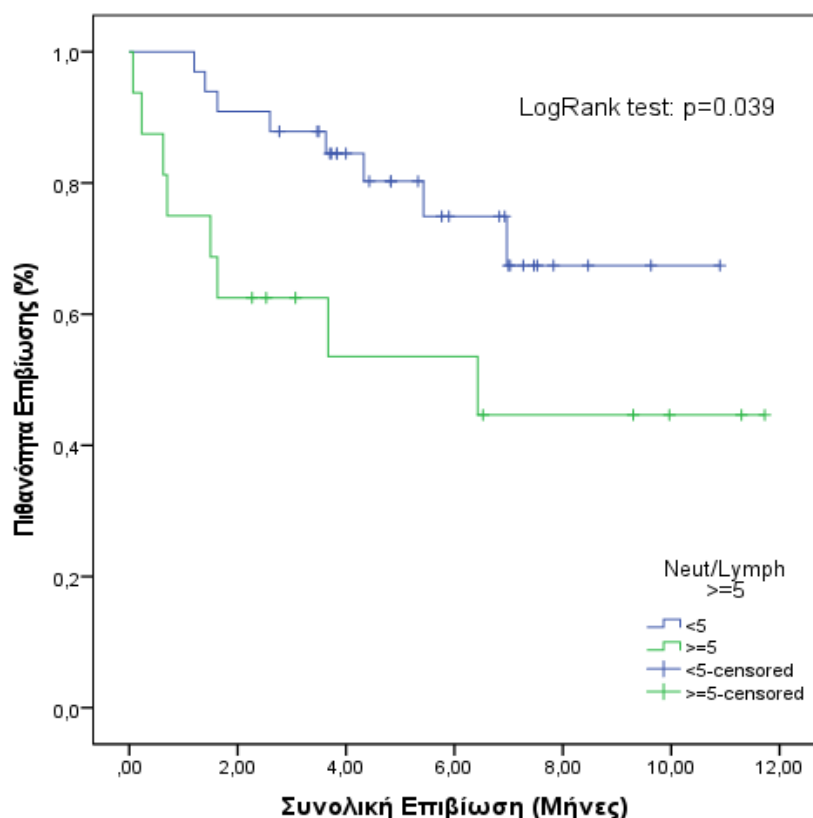
Οι ασθενείς διαχωρίστηκαν ως προς την πρόγνωση της νόσου σε 3 κατηγορίες βάσει των μετρούμενων τιμών CRP και αλβουμίνης. Οι ασθενείς με καλή πρόγνωση άγγιξαν το 42% (N=21), με μέτρια το 44% (N=22) και με κακή το 14% (N=7). [Πίνακας 5]

mGPS	Ποσοστό ασθενών	Αριθμός ασθενών
Καλή πρόγνωση	42%	21
Μέτρια πρόγνωση	44%	22
Κακή πρόγνωση	14%	7

Πίνακας 5. Ποσοστιαία απεικόνιση ασθενών σύμφωνα με την πρόγνωση της νόσου σύμφωνα με τον δείκτη συστηματικής φλεγμονής mGPS

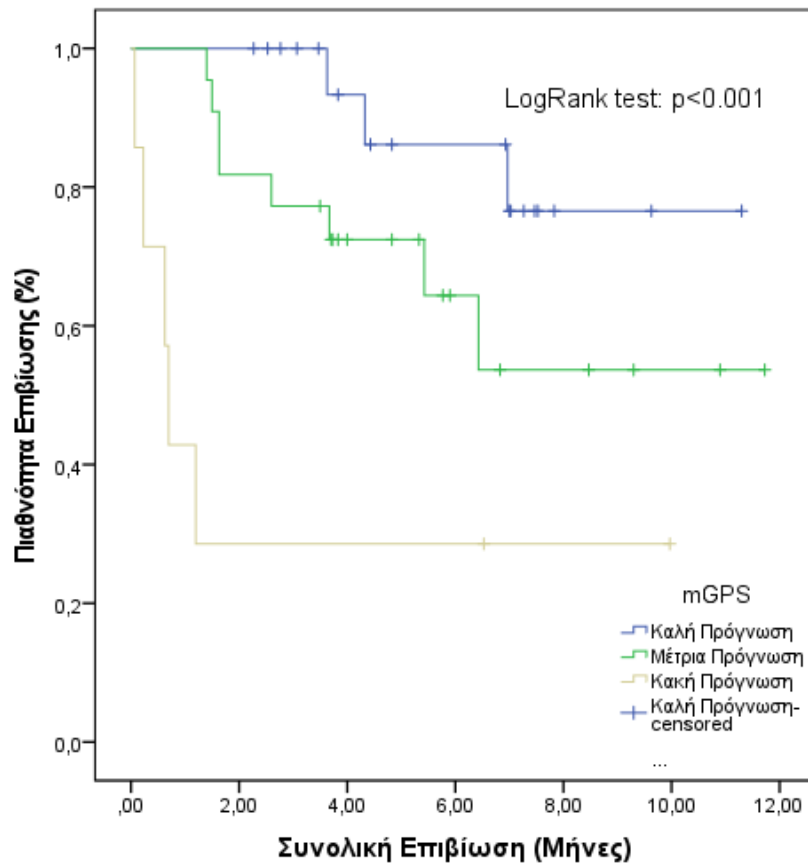
#### 7.4 Ανάλυση Επιβίωσης

Στην καμπύλη Kaplan Meier που ακολουθεί αναδεικνύεται ότι οι ασθενείς με Neut/Lymph ratio <5 είχαν μεγαλύτερη μέση επιβίωση και το αποτέλεσμα ήταν στατιστικά σημαντικό ( $P = 0.039$ ). Συγκεκριμένα, η μέση επιβίωση σε ασθενείς με Neut/Lymph ratio <5 ήταν 8,7 μήνες εν αντιθέσει με τους ασθενείς με λόγο Neut/Lymph ratio  $\geq 5$  όπου η μέση επιβίωση ήταν 6,4 μήνες. [Διάγραμμα 1]



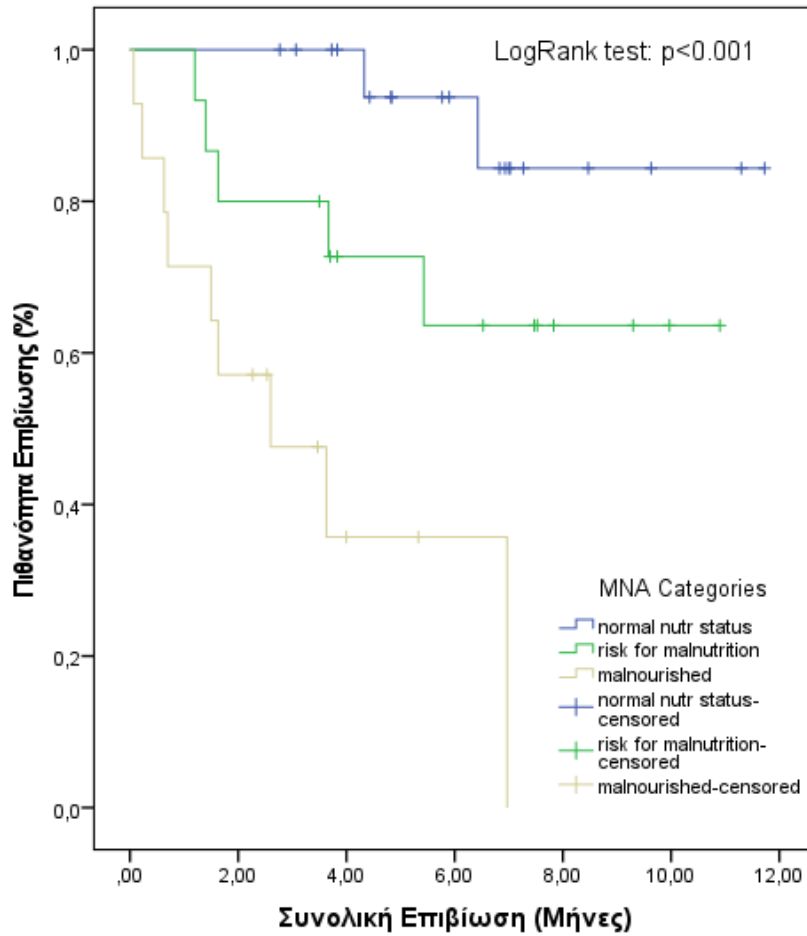
Διάγραμμα 1. Καμπύλη Kaplan Meier συσχέτισης του λόγου ουδετερόφιλα προς λεμφοκύτταρα με τη μέση επιβίωση

Στην καμπύλη Kaplan Meier που ακολουθεί αναδεικνύεται ότι η ταξινόμηση της πρόγνωσης σύμφωνα με το δείκτη mGPS παρουσιάζει στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την επιβίωση. Οι ασθενείς με καλή πρόγνωση εμφάνισαν μέση επιβίωση 9,9 μήνες, έναντι 8 και 3,3 μηνών που παρουσίασαν όσοι είχαν μέτρια ή κακή πρόγνωση. [Διάγραμμα 2]



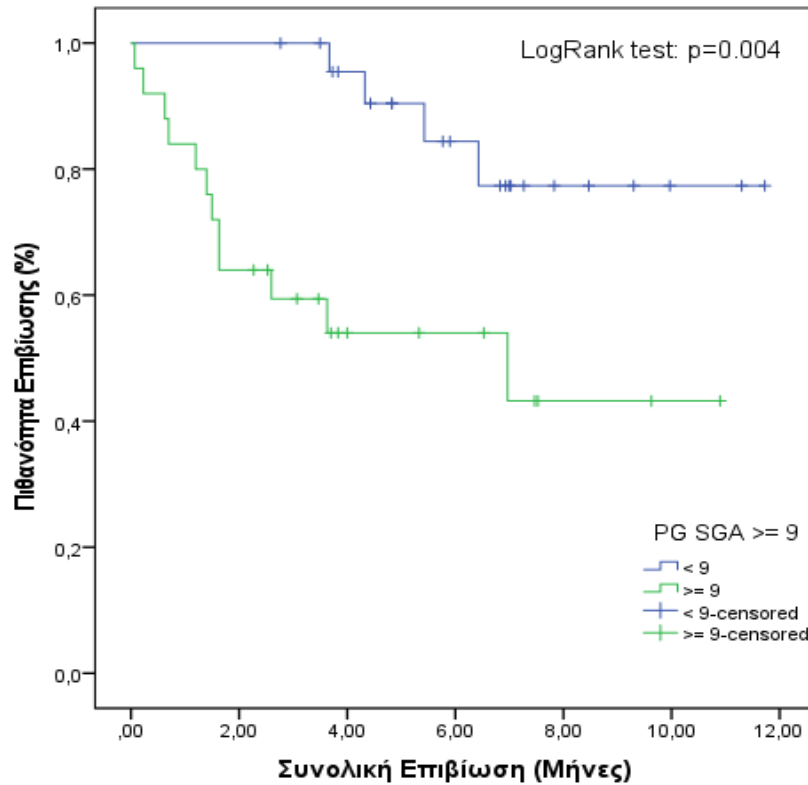
Διάγραμμα 2. Καμπύλη Kaplan Meier συσχέτισης mGPS με τη μέση επιβίωση

Από τη συσχέτιση της μέσης επιβίωσης με την κατάσταση θρέψης του ασθενή κατά τη διάγνωση της νόσου συμπεραίνουμε ότι οι ασθενείς με φυσιολογική θρέψη παρουσιάζουν μέση επιβίωση 10,8 μήνες έναντι 8 και 3,5 μηνών για τους ασθενείς σε κίνδυνο υποσιτισμού και υποσιτιζόμενους αντίστοιχα. [Διάγραμμα 3]



Διάγραμμα 3. Καμπύλη Kaplan Meier συσχέτισης των κατηγοριών MNA με τη μέση επιβίωση

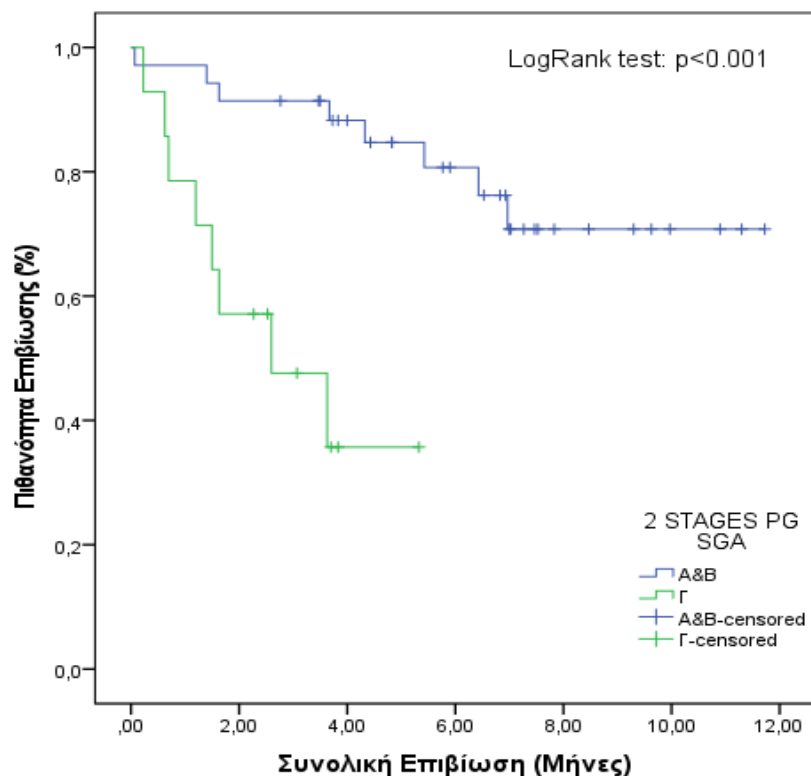
Σύμφωνα με τη στατιστική ανάλυση που ακολούθησε, τα αποτελέσματα συνηγορούν περί μεγαλύτερου προσδόκιμου ζωής σε ασθενείς με PG-SGA score  $< 9$  που συνίσταται σε 10.3 μήνες ζωής έναντι 6.1 μήνα σε ασθενείς με PG-SGA score  $\geq 9$ . [Διάγραμμα 4]



Διάγραμμα 4. Καμπύλη Kaplan Meier συσχέτισης του PG-SGA score με τη μέση επιβίωση

Όσον αφορά την ταξινόμηση σε στάδια κατά PG-SGA, παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς σταδίου Α (καλά σιτισμένος) και Β (μέτρια υποθρεψία ή υποψία υποθρεψίας) παρουσιάζουν μεγαλύτερη μέση επιβίωση που αντιστοιχεί σε 9.5 μήνες σε σχέση με ασθενείς σταδίου Γ (σοβαρά υποσιτισμένος) με μέση επιβίωση 3 μήνες. [Διάγραμμα 5]





Διάγραμμα 5. Καμπύλη Kaplan Meier συσχέτισης των σταδίων PG-SGA με τη μέση επιβίωση. Η μέση επιβίωση των σταδίων A και B (ασθενείς με φυσιολογική θρέψη ή σε κίνδυνο υποθρεψίας) συγκρίθηκε με τη μέση επιβίωση των ασθενών σταδίου Γ (σοβαρά υποσιτισμένοι ασθενείς) κατά PG-SGA.

**Τα συμπεράσματα που συνάγουμε εφαρμόζοντας το μονοπαραγοντικό μοντέλο αναλογικού κινδύνου με τη μέθοδο cox regression είναι τα ακόλουθα :**

- Οι υποσιτιζόμενοι ασθενείς σύμφωνα με το MNA score έχουν 15 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να καταλήξουν σε σχέση με ασθενείς με φυσιολογικά επίπεδα θρέψης.[Πίνακας 7]

	Confidence Interval	P value
MNA	15.0 (3.12-72.14)	0.01

Πίνακας 7. Προσδιορισμός αναλογικού κινδύνου θανάτου με βάση την κατηγοριοποίηση του MNA score

- Οι ασθενείς σταδίου Γ κατά PG-SGA παρουσιάζουν 7 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο θανάτου απ' ότι ασθενείς σταδίου Α. [Πίνακας 8]

	Confidence Interval	P value
<b>PG-SGA</b>	7.0 (2.02-25.97)	0.002

Πίνακας 8. Προσδιορισμός αναλογικού κινδύνου θανάτου με βάση την κατηγοριοποίηση του PG-SGA score

- Κατόπιν στατιστικής ανάλυσης που λάμβανε υπόψη την ηλικία, το φύλο και την πρωτοπαθή εντόπιση, συνάγαμε τα εξής συμπεράσματα : Οι υποσιτιζόμενοι ασθενείς σύμφωνα με το MNA score παρουσιάζουν στατιστικά σημαντική διαφορά στην επιβίωση με 9 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο θανάτου σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογικά επίπεδα θρέψης. Αντίστοιχα, κατά την αξιολόγηση κατά PG-SGA διατηρήθηκε η στατιστική σημαντικότητα ως προς την επιβίωση σημειώνοντας ανεξάρτητη προγνωστική ικανότητα με 6 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο θανάτου για τους ασθενείς με υποσιτισμό ανεξάρτητα από φύλο, ηλικία και πρωτοπαθή εντόπιση. [Πίνακας 9]

Variable	Univariate HR	P value	Multivariate HR	P value
<b>Age</b>	1.8 (0.58-5.34)	0.320		
<b>Sex</b>	0.2 (0.05-0.69)	0.012		
<b>Tumor Localization</b>	0.3 (0.07-1.06)	0.061		
<b>MNA</b>	15.0 (3.12-72.14)	0.01	9.2 (1.58-53.7)	0.014
<b>PG-SGA</b>	7.0 (2.02-25.97)	0.002	6 (6.5-24.8)	0.011

Πίνακας 9. Προσδιορισμός αναλογικού κινδύνου θανάτου με βάση την κατηγοριοποίηση του MNA και PG-SGA score μετά από προσαρμογή για ηλικία, φύλο και πρωτοπαθή εντόπιση.

## 7.5 Κλινική Έκβαση

Πραγματοποιήθηκε στατιστική ανάλυση για την ανεύρεση συσχετίσεων μεταξύ της κατάστασης θρέψης, όπως αυτή αξιολογήθηκε με τα ερωτηματολόγια διατροφικής αξιολόγησης MNA και PG-SGA και δεδομένων που προέκυψαν κατά το follow up. Στον πίνακα που ακολουθεί συνοψίζονται τα στατιστικώς σημαντικά αποτελέσματα. (Πίνακας 10)

	<b>MNA</b>				<b>PG-SGA</b>			
	<b>Adequate Nutritiona l status</b>	<b>Risk for malnutriti on</b>	<b>Malnouris hed</b>		<b>Stage A</b>	<b>Stage B</b>	<b>Stage C</b>	
	<b>N(%)</b>	<b>N(%)</b>	<b>N(%)</b>	<b>P value</b>	<b>N(%)</b>	<b>N(%)</b>	<b>N(%)</b>	<b>P value</b>
<b>High Toxicity</b>				0.036				
2-5	4 (20%)	8 (57.1%)						
<b>Postponed Therapies</b>				0.046*				
yes	4 (21.1%)	7 (36.8%)	8 (42.1%)					
<b>Response Rate</b>				0.039				0.012
PR	4 (36.4%)	6 (34%)	1 (9.1%)		4 (36.4%)	6 (54.5%)	1 (9.1%)	
SD	11 (61%)	5 (27%)	2 (11%)		13 (72.2%)	3 (16.7%)	2 (11.1%)	
<b>Response Rate</b>				0.024*				0.020 <sup>^</sup>
PR	4 (36.4%)		1 (9.1%)		4 (36.4%)		1 (9.1%)	
SD	11 (61%)		2 (11%)		13 (72.2%)		2 (11.1%)	
<b>ECOG-PS</b>				<0.001 <sup>+</sup>				0.003 <sup>^</sup>
3-4	0 (0%)	2 (20%)	8 (80%)		1 (10%)	2 (20%)	7 (70%)	
<b>ESAS</b>				0.002 <sup>~</sup>				0.021 <sup>#</sup>

31-90	0 (0%)	4 (36.4%)	7 (63.4%)		1	5 (45.5%)	5 (45.5%)	
<b>mGPS</b>				0.088*				
	0 (0%)	3 (42.9%)	4 (57.1%)					

\*Οι διαφορές εντοπίζονται μεταξύ ασθενών με φυσιολογική κατάσταση θρέψης και αυτών σε υποθρεψία σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά MNA

+ Οι διαφορές εντοπίζονται μεταξύ ασθενών με φυσιολογική κατάσταση θρέψης και υποθρεψίας αλλά και μεταξύ ασθενών σε κίνδυνο υποθρεψίας με αυτούς με υποθρεψία σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά MNA

- Οι διαφορές εντοπίζονται μεταξύ ασθενών με φυσιολογική κατάσταση θρέψης και υποθρεψίας αλλά και μεταξύ ασθενών με φυσιολογική κατάσταση θρέψης και αυτών σε κίνδυνο υποθρεψίας σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά MNA

^ Οι διαφορές εντοπίζονται μεταξύ ασθενών σταδίου A και σταδίου Γ κατά PG-SGA

# Οι διαφορές εντοπίζονται μεταξύ ασθενών σταδίου A και Γ αλλά μεταξύ ασθενών σταδίου A και B

Πίνακας 10. Συσχέτιση της ανταπόκρισης των στη χημειοθεραπεία, της λειτουργικής κατάστασης, της συμπτωματολογίας και των δεικτών φλεγμονής με την κατάσταση θρέψης σύμφωνα με το MNA και το στάδιο κατά PG-SGA

## 8 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η δυσθρεψία με τη μορφή της υποθρεψίας, εμφανίζεται σε μεγάλο ποσοστό έως και 85% των ογκολογικών ασθενών και σχετίζεται με δυσμενείς κλινικές εκβάσεις που αφορούν τη σύσταση του σώματος, αλλά και τη λειτουργική κατάσταση του ατόμου. Η υποθρεψία μπορεί να υφίσταται ήδη κατά τη διάγνωση της νόσου αποτελώντας προγνωστικό παράγοντα επιβίωσης, καθώς και ανταπόκρισης στη θεραπεία και εμφάνισης τοξικότητας [2, 3]. Παρόλα αυτά, επί του παρόντος, η διατροφική αξιολόγηση δεν έχει καθιερωθεί στην κλινική πράξη ενώ υπάρχει περιορισμένος αριθμός σχετικών μελετών.

Ο πρωταρχικός σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η αξιολόγηση της κατάστασης θρέψης 50 ασθενών με μεταστατικά νεοπλασματικά νοσήματα με τη χρήση των διατροφικών εργαλείων MNA και PG-SGA και η διερεύνηση της επίδρασής της στην έκβαση και αποτελεσματικότητα της χημειοθεραπείας. Παράλληλα, καταγράφηκαν οι μεταβολές σε ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά και εργαστηριακούς δείκτες φλεγμονής κατά την εξέλιξη της θεραπείας και εκτιμήθηκε η λειτουργική κατάσταση των

ασθενών κατά ECOG-PS κλίμακα. Οι μετρήσεις επαναλήφθηκαν κατά την επανεκτίμηση της ανταπόκρισης της νόσου (3 μήνες).

Το δείγμα που μελετήθηκε παρουσίασε μέση ηλικία 64 έτη (1<sup>st</sup>-3<sup>rd</sup> quartile), και οι κυρίαρχοι τύποι βάσει πρωτοπαθούς εντόπισης ήταν ο καρκίνος πεπτικού και ακολούθως ο καρκίνος πνεύμονα.

Όσον αφορά στο ΔΜΣ, φαίνεται ότι αποτελεί μη αξιόπιστο εργαλείο αξιολόγησης της κατάστασης θρέψης των ασθενών με καρκίνο εφόσον δεν ανίχνευσε μεγάλο ποσοστό ασθενών που βρίσκονταν σε υποθρεψία ή σε κίνδυνο υποθρεψίας κατατάσσοντας τους στην κατηγορία των υπέρβαρων ή παχύσαρκων ασθενών. Τα άνω αποτελέσματα επιβεβαιώνονται από την ήδη υπάρχουσα βιβλιογραφία και αποδίδονται κυρίως στην ύπαρξη σαρκοπενίας ακόμη και σε ασθενείς με αυξημένο ΔΜΣ [58].

Στην παρούσα μελέτη, η πλειοψηφία των ασθενών βρισκόταν σε κίνδυνο υποσιτισμού ή ήταν ήδη υποσιτισμένοι σύμφωνα με τα ευρήματα που προέκυψαν με το διατροφικό εργαλείο MNA. Τα αποτελέσματα της χρήσης του MNA, έδειξαν πως η μέση επιβίωση των ασθενών σε διατροφικό κίνδυνο ή εγκατεστημένη υποθρεψία ήταν 8 και 3,5 μήνες αντίστοιχα, δηλαδή στατιστικά σημαντικά μικρότερη από εκείνη των ασθενών με φυσιολογικά επίπεδα θρέψης που αντιστοιχούσε σε 10,8 μήνες. Τα άνω δεδομένα επαληθεύτηκαν κατόπιν εφαρμογής του πολυπαραγοντικού μοντέλου στατιστικής ανάλυσης που λάμβανε υπόψη την ηλικία, το φύλο και την πρωτοπαθή εντόπιση, οδηγώντας στο συμπέρασμα ότι οι υποσιτιζόμενοι ασθενείς σύμφωνα με το MNA score παρουσιάζουν στατιστικά σημαντική διαφορά στην επιβίωση με 9 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο θανάτου σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογικά επίπεδα θρέψης. Τα δεδομένα από ήδη υπάρχουσες μελέτες με τη χρήση του MNA συμφωνούν με τα ευρήματα της μελέτης μας.

Μελέτη που συμπεριέλαβε 171 ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο πνεύμονα και συνέκρινε το MNA με το ιστορικό απώλειας βάρους, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι το MNA ήταν πιο αξιόπιστο εργαλείο. Τα ποσοστά υποσιτισμού ή και κινδύνου αυτού που σημειώθηκαν σύμφωνα με το MNA ήταν 26% και 46.2% αντίστοιχα, με μόλις το 27.8% των ασθενών να έχουν καλή θρέψη κατά την baseline καταγραφή. Συγκρίνοντας τα με τα αποτελέσματα της δικής μας μελέτης, παρατηρούμε πως το ποσοστό υποθρεψίας κυμάνθηκε σε παρόμοια επίπεδα, ενώ καταγράφηκε σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών σε κίνδυνο υποθρεψίας στη μελέτη που αφορούσε ασθενείς με καρκίνο πνεύμονα. Η διαφορά αυτή οφείλεται πιθανώς στο γεγονός ότι συμπεριλάβαμε ασθενείς με μεταστατικά νεοπλασμάτα διαφορετικής πρωτοπαθούς εντόπισης. Η συχνότητα εμφάνισης υποσιτισμένων ή ασθενών σε κίνδυνο ήταν υψηλότερη σύμφωνα με το MNA σε σχέση με την κατάταξη σύμφωνα με το ιστορικό απώλειας βάρους ( $P < 0,001$ ). Και οι δύο μέθοδοι συσχετίστηκαν με την ανταπόκριση της νόσου ( $P < 0,001$ ) αλλά το MNA συσχετίστηκε περαιτέρω με τον αριθμό των μεταστατικών εστιών ( $P = 0,007$ ) και την παρουσία εγκεφαλικών μεταστάσεων ( $P = 0,022$ ). Επίσης, και οι δύο μέθοδοι συσχετίστηκαν με την

απόκριση στη θεραπεία, το διάστημα έως την εξέλιξη της νόσου και την επιβίωση, με το MNA να έχει καλύτερη προγνωστική ( $P < 0,001$ ) αξία. Το πολυπαραγοντικό μοντέλο ανάλυσης έδειξε 2.24 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο θανάτου των ασθενών σε κίνδυνο υποσιτισμού σε σχέση με αυτούς με καλή κατάσταση θρέψης ( $P < 0.001$ ). Επίσης, ανέδειξε 3.7 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο θανάτου των υποσιτισμένων ασθενών σε σύγκριση με αυτούς σε κίνδυνο υποσιτισμού ( $P < 0.001$ ) [51].

Σε μία άλλη μελέτη ανασκόπησης αναφέρεται ότι ο επιπολασμός του υποσιτισμού, του κινδύνου υποσιτισμού ή ο συνδυασμός τους με τη χρήση του MNA ήταν 0–41%, 7–67% και 28–67%, αντίστοιχα. Αξιίζει να επισημάνουμε ότι τα αποτελέσματα είναι παρόμοια με τα αποτελέσματα στα οποία καταλήξαμε στη δική μας μελέτη, με αντίστοιχα ποσοστά 42%, 30% και 28%. Στη μελέτη αυτή, αξιολογήθηκαν 56 αναλύσεις οι οποίες κατέληξαν στα εξής συμπεράσματα : ο υποσιτισμός κατά MNA προβλέπει σημαντικά υψηλότερες πιθανότητες για θνησιμότητα (22/27 μελέτες), μικρότερο progression-free survival -PFS (3/5 μελέτες), συντήρηση θεραπείας (5/8 μελέτες) και ποιότητα ζωής (2/2 μελέτες), αλλά όχι τοξικότητα/επιπλοκές θεραπείας (1/7 μελέτες) ή λειτουργική κατάσταση/μείωση σε (1/3 μελέτες). Όσον αφορά τη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο (2 μελέτες), πτώσεις, κόπωση και προγραμματιστές εισαγωγές (1 μελέτη η καθεμία) δεν κατέληξε σε ασφαλή συμπεράσματα [52].

Στη μελέτη μας, πραγματοποιήθηκε και αξιολόγηση της θρέψης των ασθενών με τη χρήση του εργαλείου PG-SGA. Συνολικά, το 50% του δείγματος βρισκόνταν σε υποθρεψία ή σε ανάλογο κίνδυνο σύμφωνα με το PG-SGA και το ποσοστό αυτό σχετιζόταν επίσης με μειωμένη μέση επιβίωση.

Μια μελέτη που έλαβε χώρα στη Μονάδα Ανακουφιστικής Φροντίδας στο Εθνικό Ινστιτούτο Καρκίνου στη Βραζιλία αξιολόγησε την προγνωστική σημασία του PG-SGA σε 120 ασθενείς που λαμβάνουν παρηγορητική φροντίδα για προχωρημένο καρκίνο. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, το 94,2% ( $N = 113$ ) αξιολογήθηκαν ως υποσιτισμένοι. Το αντίστοιχο ποσοστό σταδίου Γ κατά PG-SGA στην δική μας μελέτη ήταν 28%, σημαντικά χαμηλότερο σε σύγκριση με την παρούσα μελέτη, λογικό επακόλουθο του γεγονότος ότι αυτή αφορούσε ασθενείς προχωρημένης νόσου υπό παρηγορητική φροντίδα. Η επιβίωση βρέθηκε να είναι σημαντικά υψηλότερη σε ασθενείς σταδίου Α υπολογιζόμενη σε 82 ημέρες σε σύγκριση με αυτούς σε στάδιο Β που αντιστοιχούσε σε 28 ημέρες [ $P = 0.021$ ] ή Γ που ήταν 25 ημέρες [ $P = 0.013$ ]), ενώ δεν εντοπίστηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη μέση επιβίωση μεταξύ ασθενών σταδίου Β και Γ. Τα αποτελέσματα της μελέτης μας συμφωνούν με τα ανωτέρω καταλήγοντας στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς σταδίου Α και Β παρουσίασαν μεγαλύτερη μέση επιβίωση που αντιστοιχούσε σε 9.5 μήνες σε σχέση με ασθενείς σταδίου Γ με μέση επιβίωση 3 μήνες. Συμπερασματικά, το βαθμολογημένο PG-SGA είναι ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας επιβίωσης και επομένως μπορεί να αποτελέσει χρήσιμο εργαλείο για την αξιολόγηση της διατροφής στην παρηγορητική φροντίδα [59].

Σε άλλη μελέτη στην οποία πραγματοποιήθηκε σύγκριση των διατροφικών εργαλείων MNA και PG-SGA, το PGSGA θεωρήθηκε ως το πιο αποδεκτό εργαλείο για την αναγνώριση της διατροφικής κατάστασης ογκολογικών ασθενών, ενώ το MNA παρείχε υψηλή ευαισθησία (97%) αλλά χαμηλή ειδικότητα (54%). Αυτό δείχνει ότι το MNA προβλέπει επαρκώς τους ασθενείς που έχουν ανάγκη διατροφικής παρέμβασης. Ωστόσο, το μέτριο επίπεδο εξειδίκευσης υποδηλώνει ότι πιθανώς να οδηγήσει σε ψευδώς θετικά αποτελέσματα. [60]

## 9 ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ – ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ

Περιορισμοί της μελέτης αποτελούν :

- Ο μικρός αριθμός του δείγματος που περιορίζει τη δυνατότητα στατιστικής ανάλυσης ανάλογα με τον τύπο του πρωτοπαθούς όγκου.
- Ο χρόνος παρακολούθησης των ασθενών δεν ήταν επαρκής για την αξιόπιστη παρακολούθηση της συνολικής επιβίωσης.
- Η χρήση των διατροφικών εργαλείων. Αξίζει να σημειωθεί ότι κανένα εργαλείο διατροφικής αξιολόγησης δεν δύναται να προσδιορίζει με ακρίβεια την απόλυτη πρόσληψη θρεπτικών συστατικών με αποτέλεσμα να ελλοχεύει ο κίνδυνος υπερεκτίμησης ή υποεκτίμησης της διατροφικής πρόσληψης.
- Η μη εκτενής αξιολόγηση της λειτουργικής κατάστασης των ασθενών.

Επιτακτική κρίνεται επομένως η ανάγκη σχεδιασμού στοχευμένων μελετών με μεγαλύτερο αριθμό δείγματος με στόχο την αναλυτικότερη διερεύνηση της κατάστασης θρέψης ογκολογικών ασθενών και επιπλέον την αξιολόγηση της επίδρασης της έγκαιρης διατροφικής παρέμβασης στην έκβαση της νόσου και την συνολική επιβίωση. Επιπρόσθετα, ειδικά προγράμματα άσκησης για την παράλληλη διατήρηση ή και ενίσχυση της λειτουργικής τους κατάστασης προβλέπεται να δώσουν αξιόλογα αποτελέσματα στο μέλλον.

Εν κατακλείδι, η διατροφική αξιολόγηση των ασθενών με νεοπλασίες οφείλει να ενταχθεί στον έλεγχο ρουτίνας των ασθενών αυτών με στόχο τη βελτίωση τόσο της ποιότητας όσο και του προσδόκιμου ζωής των ασθενών.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

---

- <sup>1</sup> Centers for Disease Control and Prevention. Leading causes of death [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2022. Available from: <https://www.cdc.gov/nchs/fastats/leading-causes-of-death.htm>
- <sup>2</sup> Ryan AM, Power DG, Daly L, Cushen SJ, NíBhuachalla É, Prado CM. Cancer-associated malnutrition, cachexia and sarcopenia: the skeleton in the hospital closet 40 years later. *Proceedings of the Nutrition Society* [Internet]. 2016 Jan 20;75(2):199–211. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/proceedings-of-the-nutrition-society/article/cancer-associated-malnutrition-cachexia-and-sarcopenia-the-skeleton-in-the-hospital-closet-40-years-later/11C5216B25630EA977C6F64364FB1712/core-reader>
- <sup>3</sup> Argilés JM. Cancer-associated malnutrition. *European Journal of Oncology Nursing*. 2005 Jan;9:S39–50.
- <sup>4</sup> Dewys WD, Begg C, Lavin PT, Band PR, Bennett JM, Bertino JR, et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. *The American journal of medicine* [Internet]. 1980;69(4):491–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7424938>
- <sup>5</sup> Santarpia L, Contaldo F, Pasanisi F. Nutritional screening and early treatment of malnutrition in cancer patients. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2011 Feb 22;2(1):27–35.
- <sup>6</sup> Ni J, Zhang L. Cancer Cachexia: Definition, Staging, and Emerging Treatments. *Cancer Management and Research*. 2020 Jul; Volume 12:5597–605.
- <sup>7</sup> Sullivan ES, Daly LE, Power DG, Ryan AM. Epidemiology of cancer-related weight loss and sarcopenia in the UK and Ireland: incidence, prevalence, and clinical impact. *JCSM Rapid Communications*. 2020 Jun 8;3(2):91–102.
- <sup>8</sup> Sudhakar A. History of Cancer, Ancient and Modern Treatment Methods. *Journal of Cancer Science & Therapy* [Internet]. 2009;01(02):i–iv. Available from: <https://www.omicsonline.org/history-of-cancer-ancient-and-modern-treatment-methods-1948-5956.100000e2.php?aid=273>
- <sup>9</sup> Καραγιάννης Α. *Εσωτερική Παθολογία*. 5th ed. University Studio Press, editor. Θεσσαλονίκη; 2017.
- <sup>10</sup> Dudjak LA. Cancer metastasis. *Seminars in Oncology Nursing* [Internet]. 1992 Feb 1 [cited 2021 Apr 6];8(1):40–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1546218/>
- <sup>11</sup> Sarkar S, Horn G, Moulton K, Oza A, Byler S, Kokolus S, et al. Cancer Development, Progression, and Therapy: An Epigenetic Overview. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2013 Oct 21;14(10):21087–113. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3821660/#b1-ijms-14-21087>
- <sup>12</sup> Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clinical Nutrition* [Internet]. 2016;36(1). Available from: <http://www.espen.info/wp/wordpress/wp-content/uploads/2016/11/ESPEN-cancer-guidelines-2016-final-published.pdf>



- 
- <sup>13</sup> Cancer today [Internet]. Iarc.fr. 2018. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>
- <sup>14</sup> Robbins (2011), Βασική Παθολογική Ανατομία, 8<sup>η</sup> έκδοση, Αθήνα :ΕκδόσειςΠαρισιανού, σελ 327-330
- <sup>15</sup> Lochs H, Allison SP, Meier R, Pirlich M, Kondrup J, Schneider St, et al. Introductory to the ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Terminology, Definitions and General Topics. *ClinicalNutrition*. 2006 Apr;25(2):180–6.
- <sup>16</sup> Arends J, Baracos V, Bertz H, Bozzetti F, Calder PC, Deutz NEP, et al. ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition. *Clinical Nutrition* [Internet]. 2017 Oct;36(5):1187–96. Available from: <https://www.espen.org/files/ESPEN-Guidelines/PIIS0261561417302285.pdf>
- <sup>17</sup> von Meyenfeldt M. Cancer-associated malnutrition: An introduction. *European Journal of Oncology Nursing*. 2005 Jan;9:S35–8.
- <sup>18</sup> Argilés JM, Busquets S, Stemmler B, López-Soriano FJ. Cancer cachexia: understanding the molecular basis. *Nature Reviews Cancer*. 2014 Oct 9;14(11):754–62.
- <sup>19</sup> Silva FR de M, de Oliveira MGOA, Souza ASR, Figueroa JN, Santos CS. Factors associated with malnutrition in hospitalized cancer patients: a cross-sectional study. *Nutrition Journal* [Internet]. 2015 Dec 10 [cited 2021 Apr 25];14:123. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26652158/>
- <sup>20</sup> 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* [Internet]. 2011 [cited 2019 Aug 21];12(5):489–95. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21296615>
- <sup>21</sup> 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* [Internet]. 2008 Oct [cited 2019 Sep 1];27(5):706–16. Available from: [https://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614\(08\)00141-6/fulltext](https://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614(08)00141-6/fulltext)
- <sup>22</sup> Van Cutsem E, Arends J. The causes and consequences of cancer-associated malnutrition. *European Journal of Oncology Nursing*. 2005 Jan;9:S51–63.
- <sup>23</sup> Amaral TF, Matos LC, Tavares MM, Subtil A, Martins R, Nazaré M, et al. The economic impact of disease-related malnutrition at hospital admission. *Clinical Nutrition*. 2007 Dec;26(6):778–84.
- <sup>24</sup> Nishikawa H, Goto M, Fukunishi S, Asai A, Nishiguchi S, Higuchi K. Cancer Cachexia: Its Mechanism and Clinical Significance. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021 Aug 6;22(16):8491.
- <sup>25</sup> Watson WS, Sammon AM. Body composition in cachexia resulting from malignant and non-malignant diseases. *Cancer*. 1980 Nov 1;46(9):2041–6.
- <sup>26</sup> Baker Rogers J, Syed K, Minteer JF. Cachexia. [Updated 2021 Aug 13]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470208/>

- 
- <sup>27</sup> Penet M-F, Bhujwala ZM. Cancer Cachexia, Recent Advances, and Future Directions. *The Cancer Journal* [Internet]. 2015;21(2):117–22. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4910156/>
- <sup>28</sup> Tisdale MJ. Mechanisms of Cancer Cachexia. *Physiological Reviews*. 2009 Apr;89(2):381–410.
- <sup>29</sup> Davies M. Nutritional screening and assessment in cancer-associated malnutrition. *European Journal of Oncology Nursing*. 2005 Jan;9:S64–73.
- <sup>30</sup> Santarpia L, Contaldo F, Pasanisi F. Nutritional screening and early treatment of malnutrition in cancer patients. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2011 Feb 22;2(1):27–35.
- <sup>31</sup> Casadei K, Kiel J. Anthropometric Measurement [Internet]. Nih.gov. StatPearls Publishing; 2019. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537315/>
- <sup>32</sup> Bhattacharya A, Pal B, Mukherjee S, Roy SK. Assessment of nutritional status using anthropometric variables by multivariate analysis. *BMC Public Health* [Internet]. 2019 Aug 5 [cited 2019 Nov 15];19(1). Available from: <https://bmcpublihealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12889-019-7372-2>
- <sup>33</sup> McMillan DC. An inflammation-based prognostic score and its role in the nutrition-based management of patients with cancer. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2008 May 1;67(3):257–62.
- <sup>34</sup> Duren DL, Sherwood RJ, Czerwinski SA, Lee M, Choh AC, Siervogel RM, et al. Body Composition Methods: Comparisons and Interpretation. *Journal of Diabetes Science and Technology* [Internet]. 2008 Nov;2(6):1139–46. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2769821/>
- <sup>35</sup> Ferro-Luzzi A, James WPT. Adult malnutrition: simple assessment techniques for use in emergencies. *British Journal of Nutrition*. 1996 Jan;75(1):3–10.
- <sup>36</sup> Kuriyan R. Body composition techniques. *Indian Journal of Medical Research*. 2018;148(5):648.
- <sup>37</sup> Khalil S, Mohktar M, Ibrahim F. The Theory and Fundamentals of Bioimpedance Analysis in Clinical Status Monitoring and Diagnosis of Diseases. *Sensors* [Internet]. 2014 Jun 19;14(6):10895–928. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4118362/>
- <sup>38</sup> Yip C, Dinkel C, Mahajan A, Siddique M, Cook GJR, Goh V. Imaging body composition in cancer patients: visceral obesity, sarcopenia and sarcopenic obesity may impact on clinical outcome. *Insights into Imaging*. 2015 Jun 13;6(4):489–97.
- <sup>39</sup> Vasiliadis K, Botsios D. Basic principles and practice guidelines of nutrition assessment. 1st Department of Surgery, General Hospital “G. Papageorgiou”, 4th Department of Surgery, “G. Papanicolaou” Hospital, Thessaloniki, Greece. *Surg Chron* 2009, 14: 84 - 100.
- <sup>40</sup> Hart PC, Rajab IM, Alebraheem M, Potempa LA. C-Reactive Protein and Cancer—Diagnostic and Therapeutic Insights. *Frontiers in Immunology* [Internet]. 2020 Nov 19;11:595835. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7727277/>
- <sup>41</sup> Reber E, Gomes F, Vasiloglou MF, Schuetz P, Stanga Z. Nutritional Risk Screening and Assessment. *Journal of Clinical Medicine* [Internet]. 2019 Jul 20;8(7):1065. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/8/7/1065>

- 
- <sup>42</sup> KONDRUP J. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clinical Nutrition*. 2003 Jun;22(3):321–36.
- <sup>43</sup> Wolinsky FD, Coe RM, McIntosh WmA, Kubena KS, Prendergast JM, Chavez MN, et al. Progress in the Development of a Nutritional Risk Index. *The Journal of Nutrition*. 1990 Nov 1;120(suppl\_11):1549–53.
- <sup>44</sup> Nozoe T, Ninomiya M, Maeda T, Matsukuma A, Nakashima H, Ezaki T. Prognostic nutritional Index: A tool to predict the biological aggressiveness of gastric carcinoma. *Surgery Today*. 2010 Apr 28;40(5):440–3.
- <sup>45</sup> Ferguson M, Bauer J, Gallagher B, Capra S, Christie D, Mason B. Validation of a malnutrition screening tool for patients receiving radiotherapy. *Australasian Radiology*. 1999 Aug;43(3):325–7.
- <sup>46</sup> Gorenc M, Kozjek NR, Strojjan P. Malnutrition and cachexia in patients with head and neck cancer treated with (chemo)radiotherapy. *Reports of Practical Oncology & Radiotherapy*. 2015 Jul;20(4):249–58.
- <sup>47</sup> Dou L, Wang X, Cao Y, Hu A, Li L. Relationship between Postoperative Recovery and Nutrition Risk Screened by NRS 2002 and Nutrition Support Status in Patients with Gastrointestinal Cancer. *Nutrition and Cancer*. 2019 May 11;72(1):33–40.
- <sup>48</sup> West H (Jack), Jin JO. Performance Status in Patients With Cancer. *JAMA Oncology* [Internet]. 2015 Oct 1;1(7):998. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2432463>
- <sup>49</sup> Hannon B, Dyck M, Pope A, Swami N, Banerjee S, Mak E, et al. Modified Edmonton Symptom Assessment System Including Constipation and Sleep: Validation in Outpatients With Cancer. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2015 May;49(5):945–52.
- <sup>50</sup> Barker ME. B.J. Vellas, Y. Guigoz, P.J. Garry and J. L. Albarede (eds), *Nutrition in the Elderly: The Mini-Nutritional Assessment, Facts and Research in Gerontology*, Supplement 2, Serdi, Paris, 1994, 140 pp., ISSN 0990 2295. *Ageing and Society*. 1995 Sep;15(3):452–4.
- <sup>51</sup> 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.
- <sup>52</sup> Torbahn G, Strauss T, Sieber CC, Kiesswetter E, Volkert D. Nutritional status according to the mini nutritional assessment (MNA)<sup>®</sup> as potential prognostic factor for health and treatment outcomes in patients with cancer – a systematic review. *BMC Cancer* [Internet]. 2020 Jun 26 [cited 2021 Mar 22];20. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7318491/>
- <sup>53</sup> Jager-Wittenaar H, Ottery FD. Assessing nutritional status in cancer. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 2017 Sep;20(5):322–9.
- <sup>54</sup> Watanabe SM, Nikolaichuk CL, Beaumont C. The Edmonton Symptom Assessment System, a proposed tool for distress screening in cancer patients: development and refinement. *Psycho-Oncology*. 2011 Jun 13;21(9):977–85.
- <sup>55</sup> Roffman CE, Buchanan J, Allison GT. Charlson Comorbidities Index. *Journal of Physiotherapy*. 2016 Jul;62(3)

---

<sup>56</sup> Park JH, Watt DG, Roxburgh CSD, Horgan PG, McMillan DC. Colorectal Cancer, Systemic Inflammation, and Outcome. *Annals of Surgery*. 2016 Feb;263(2):326–36.

<sup>57</sup>Dolan RD, Daly LE, Simmons CPI, Ryan AM, Sim WMJ, Fallon M, et al. The Relationship between ECOG-PS, mGPS, BMI/WL Grade and Body Composition and Physical Function in Patients with Advanced Cancer. *Cancers*. 2020 May 8;12(5):1187.

<sup>58</sup> Martin L, Birdsell L, MacDonald N, Reiman T, Clandinin MT, McCargar LJ, et al. Cancer Cachexia in the Age of Obesity: Skeletal Muscle Depletion Is a Powerful Prognostic Factor, Independent of Body Mass Index. *Journal of Clinical Oncology*. 2013 Apr 20;31(12):1539–47

<sup>59</sup> Wiegert EVM, Padilha P de C, Peres WAF. Performance of Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) in Patients With Advanced Cancer in Palliative Care. *Nutrition in Clinical Practice*. 2017 Aug 29;32(5):675–81.

<sup>60</sup> Read JA, Crockett N, Volker DH, MacLennan P, Choy STB, Beale P, et al. Nutritional Assessment in Cancer: Comparing the Mini-Nutritional Assessment (MNA) With the Scored Patient-Generated Subjective Global Assessment (PGSGA). *Nutrition and Cancer*. 2005 Sep;53(1):51–6.

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α**  
**Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS)**

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

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Β Edmonton Symptom Assessment Scale (ESAS)

**Συμπτωματολογία:** Edmonton Symptom Assessment Scale (ESAS)

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

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Γ**  
**Mini Nutritional Assessment (MNA)**

**Mini Nutritional Assessment**  
**MNA®**

**Nestlé**  
**NutritionInstitute**

Επώνυμο:		Όνομα:		
Φύλλο:	Ηλικία:	Βάρος (kg):	Ύψος (cm):	Ημερομηνία:

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

Εκτίμηση	
<b>A Έχει η πρόσληψη τροφής μειωθεί κατά τη διάρκεια των τελευταίων 3 μηνών λόγω μείωσης της όρεξης, λόγω διαταραχών πέψης, λόγω δυσκολίας, μείωσης ή κατάποσης;</b> 0 = Σοβαρή μείωση πρόσληψης τροφής. 1 = Μέτρια μείωση πρόσληψης τροφής. 2 = Καμία μείωση πρόσληψης τροφής.	<input type="checkbox"/>
<b>B Απώλεια βάρους κατά τη διάρκεια των 3 τελευταίων μηνών</b> 0 = απώλεια βάρους μεγαλύτερη από 3 κιλά 1 = δε γνωρίζει 2 = απώλεια βάρους από 1 έως 3 κιλά 3 = καμία απώλεια βάρους	<input type="checkbox"/>
<b>Γ Κινητικότητα;</b> 0 = κλινήρης ή/και καθηλωμένος σε καρέκλα; 1 = μη κλινήρης ή/και καθηλωμένος σε καρέκλα αλλά χωρίς να βγαίνει έξω από το σπίτι 2 = βγαίνει εκτός σπιτιού	<input type="checkbox"/>
<b>Δ Έχει ο ασθενής υποστεί ψυχολογικό στρες ή οξύ νόσημα τους τελευταίους τρεις μήνες</b> 0 = ναι 2 = όχι	<input type="checkbox"/>
<b>Ε Νευροψυχιατρικά νοσήματα;</b> 0 = σοβαρή άνοια ή κατάθλιψη 1 = μέτρια άνοια 2 = χωρίς ψυχολογικά προβλήματα	<input type="checkbox"/>
<b>ΣΤ Δείκτης Μάζας Σώματος = βάρος σε κιλά / (ύψος σε m)<sup>2</sup></b> 0 = ΔΜΣ<19 1 = 19<ΔΜΣ<21 2 = 21<ΔΜΣ<23 3 = ΔΜΣ>23	<input type="checkbox"/>
<b>Σκορ εκτίμησης (σύνολο max. 14 βαθμοί)</b> 12-14 βαθμοί: Φυσιολογικά επίπεδα θρέψης 8-11 βαθμοί: Κίνδυνος υποσιτισμού 0-7 βαθμοί: Υποσιτιζόμενος Για περισσότερη ή σε βάθος αξιολόγηση, συνεχίστε με τις ερωτήσεις Z-H	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Αξιολόγηση	
<b>Z Ανεξάρτητη διαβίωση (όχι σε οικο ευγηρίας ή κλινική ή νοσοκομείο)</b> 1 = ναι 0 = όχι	<input type="checkbox"/>
<b>H Χρησιμοποιεί περισσότερα από 3 συνταγογραφούμενα φάρμακα την ημέρα</b> 0 = ναι 1 = όχι	<input type="checkbox"/>
<b>Θ Έλκη κατάκλισης;</b> 0 = ναι 1 = όχι	<input type="checkbox"/>
<b>I Πόσα πλήρη γεύματα τρώει ο ασθενής καθημερινά;</b> 0 = 1 γεύμα 1 = 2 γεύματα 2 = 3 γεύματα	<input type="checkbox"/>
<b>ΙΑ Επιλεγμένοι δείκτες πρωτεϊνικής πρόσληψης</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• τουλάχιστον 1 μερίδα γαλακτοκομικών (γάλα, γιαούρτι, τυρί) ημερησίως <span style="float: right;">ναι <input type="checkbox"/> όχι <input type="checkbox"/></span></li> <li>• 2 ή περισσότερες μερίδες αυγού ή οσπρίων ανά εβδομάδα <span style="float: right;">ναι <input type="checkbox"/> όχι <input type="checkbox"/></span></li> <li>• κρέας, ψάρι, κοτόπουλο καθημερινά <span style="float: right;">ναι <input type="checkbox"/> όχι <input type="checkbox"/></span></li> </ul> 0,0 = εάν είναι 0 ή 1 ναι 0,5 = εάν 2 ναι 1,0 = εάν 3 ναι	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<b>ΙΒ Καταναλώνει 2 ή περισσότερες μερίδες φρούτων ή λαχανικών καθημερινά</b> 0 = όχι 1 = ναι	<input type="checkbox"/>
<b>ΙΓ Πόσα ποτήρια υγρών (νερό, χυμοί, καφέ, τσάι, γάλα) πίνει καθημερινά;</b> 0,0 = λιγότερο από 3 ποτήρια 0,5 = 3 έως 5 ποτήρια 1,0 = περισσότερο από 5 ποτήρια	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<b>ΙΔ Τρόπος σίτισης</b> 0 = αδυναμία σίτισης χωρίς βοήθεια 1 = σιπίζεται μόνος του με σχετική δυσκολία 2 = σιπίζεται μόνος του χωρίς δυσκολία	<input type="checkbox"/>
<b>ΙΕ Αυτοαξιολόγηση της κατάστασης θρέψης του;</b> 0= θεωρεί ότι είναι υποσιτισμένος 1 = δε μπορεί να προσδιορίσει την κατάσταση θρέψης του 2 = δεν θεωρεί ότι έχει προβλήματα με την κατάσταση θρέψης του	<input type="checkbox"/>
<b>ΙΣΤ Σε σχέση με άλλα συνομήλικα άτομα πως εκτιμά την κατάσταση της υγείας του;</b> 0,0 = όχι τόσο καλή 0,5 = δε γνωρίζει 1,0 = εξίσου καλή 2,0 = καλύτερη	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<b>Z Περιμέτρος βραχίονα σε cm του ασθενούς</b> 0,0 = ΠΒ<21 0,5 = 21<ΠΒ<22 1,0 = ΠΒ>22	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<b>H Περιμέτρος γαστροκνημίας σε cm του ασθενούς</b> 0 = ΠΚ<31 1 = ΠΚ>31	<input type="checkbox"/>
Σκορ Αξιολόγησης (max. 16 βαθμοί)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Σκορ Εκτίμησης	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Συνολική Αξιολόγηση (max.30 βαθμοί)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<b>ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ (max 30 βαθμοί)</b>	
24-30 βαθμοί:	<input type="checkbox"/> Φυσιολογικά επίπεδα θρέψης
17-23.5 βαθμοί:	<input type="checkbox"/> Κίνδυνος υποσιτισμού
Λιγότερο από 17 βαθμοί	<input type="checkbox"/> Υποσιτιζόμενος

Ref. Vellas B, Villars H, Abellan G, et al. Overview of MNA® - Its History and Challenges. J Nutr Health Aging 2006; 10: 456-465.  
 Rubenstein LZ, Harker JO, Salva A, Guigoz Y, Vellas B. Screening for Undernutrition in Geriatric Practice: Developing the Short-Form Mini Nutritional Assessment (MNA-SF). J. Gerontol 2001; 56A: M366-377.  
 Guigoz Y. The Mini-Nutritional Assessment (MNA®) Review of the Literature - What does it tell us? J Nutr Health Aging 2006; 10: 466-487.  
 © Société des Produits Nestlé SA, Trademark Owners  
 © Société des Produits Nestlé SA 1994, Revision 2009.  
 Για περισσότερες πληροφορίες: [www.mna-elderly.com](http://www.mna-elderly.com)

# ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Δ PG-SGA

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

**Ιστορικό: Τα τμήματα 1-4 προορίζονται να συμπληρωθούν από τον ασθενή. [Τα τμήματα 1-4 αποτελούν τη συνοπτική μορφή του PG-SGA]**

**1. Σωματικό βάρος (Βλέπε Φύλλο Εργασίας 1)**

Συνοπτικά, αναφορικά με το τρέχον και το πρόσφατο βάρος μου:

Σήμερα ζυγίζω περίπου \_\_\_ κιλά  
Το ύψος μου είναι \_\_\_ μέτρα

Πριν από ένα μήνα ζυγίζα περίπου \_\_\_ κιλά  
Πριν από έξι μήνες ζυγίζα περίπου \_\_\_ κιλά

Κατά τη διάρκεια των δύο τελευταίων εβδομάδων, το βάρος μου έχει:

μειωθεί  (1)    δεν έχει αλλάξει  (0)    αυξηθεί  (0)    **Τμήμα 1**

**3. Συμπτώματα:** Είχα τα ακόλουθα συμπτώματα, τα οποία με εμποδίζουν να φάω αρκετά τις τελευταίες δύο εβδομάδες (σημειώστε όσα ισχύουν):

<input type="checkbox"/> κανένα πρόβλημα φαγητού (0)	<input type="checkbox"/> έμετος (3)
<input type="checkbox"/> καθόλου όρεξη, δεν είχα διάθεση να φάω (3)	<input type="checkbox"/> διάρροια (3)
<input type="checkbox"/> ναυτία (1)	<input type="checkbox"/> ξηροστομία (1)
<input type="checkbox"/> δυσκοιλιότητα (1)	<input type="checkbox"/> με ενοχλούν οι μυρωδιές (1)
<input type="checkbox"/> πληγές στο στόμα (2)	<input type="checkbox"/> χορταίνω γρήγορα (1)
<input type="checkbox"/> τα φαγητά έχουν περίεργη γεύση ή καθόλου γεύση (1)	<input type="checkbox"/> προβλήματα κατάποσης (2)
<input type="checkbox"/> προβλήματα κατάποσης (2)	<input type="checkbox"/> κόπωση (1)
<input type="checkbox"/> άλλο (1) **	<input type="checkbox"/> πόνος, πύς (3)

\*\*Παραδείγματα: κατάρτιση, οικονομικά ή οδοντιατρικά προβλήματα    **Τμήμα 3**

*Το υπόλοιπο έντυπο συμπληρώνεται από τον γιατρό σας, τον νοσηλεύτη, τον διαιτολόγο ή τον θεραπευτή*

Στοιχεία ασθενών:

**2. Πρόσληψη τροφής:** Σε σύγκριση με τη συνήθη μου πρόσληψη, αξιολογώ την πρόσληψη τροφής τον προηγούμενο μήνα ως:

ίδια (0)

μεγαλύτερη από τη συνήθισμένη (0)

λιγότερη από τη συνήθισμένη (1)

Τώρα καταναλώνω

την ίδια τροφή, αλλά σε ποσότητα μικρότερη από τη συνήθισμένη (1)

λίγη στερεά τροφή (2)

μόνο υγρά (3)

μόνο πόσιμα συμπληρώματα διατροφής (3)

πολύ λίγο απ' όλα (4)

σίτιση μόνο μέσω σωλήνα ή μόνο μέσω φλέβας (0)    **Τμήμα 2**

**4. Δραστηριότητες και λειτουργικότητα:**  
Τον τελευταίο μήνα, αξιολογώ τη δραστηριότητά μου ως εξής:

φυσιολογική χωρίς περιορισμούς (0)

όχι σαν τη συνήθη, αλλά μπορώ να φέρω εις πέρας σχεδόν όλες τις δραστηριότητές μου (1)

δεν έχω διάθεση να κάνω τα περισσότερα πράγματα, παραμένω στο κρεβάτι ή στην καρέκλα λιγότερο από τη μισή ημέρα (2)

ικανός/ή να κάνω λίγες δραστηριότητες, περνώ το μεγαλύτερο μέρος της ημέρας στο κρεβάτι ή στην καρέκλα (3)

κυρίως ξαπλωμένος/η, σπανίως όρθιος/α (3)    **Τμήμα 4**

**Άθροισμα Τμημάτων 1-4**  **A**

©FD Otery 2005, 2006, 2015 v3.22.15 Greece 20-014 08.06.20  
email: fdbotter@phd2@gmail.com or info@at-ghb.org

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

©FD Otery 2005, 2006, 2015 v3.22.15 Greece 20-014 08.06.20  
email: fdbotter@phd2@gmail.com or info@at-ghb.org

**Φύλλο Εργασίας 1 - Αξιολόγηση Απώλειας Βάρους**

Για τη βαθμολόγηση, χρησιμοποιήστε δεδομένα του τελευταίου ένα μήνα, εφόσον είναι διαθέσιμα. Χρησιμοποιήστε δεδομένα 6 μηνών, εάν τα δεδομένα του ενός μήνα δεν είναι διαθέσιμα. Χρησιμοποιήστε την παρακάτω κλίμακα για να βαθμολογήσετε την αλλαγή στο σωματικό βάρος και προσθέστε έναν επιπλέον βαθμό, εάν ο ασθενής έχασε βάρος στις τελευταίες 2 εβδομάδες. Κατεργράστε τη συνολική βαθμολογία στο Τμήμα 1 του PG-SGA.

Απώλεια βάρους σε 1 μήνα	Βαθμολογία	Απώλεια βάρους σε 6 μήνες
10% ή μεγαλύτερη	4	20% ή μεγαλύτερη
5-9.9%	3	10-19.9%
3-4.9%	2	6-9.9%
2-2.9%	1	2-5.9%
0-1.9%	0	0-1.9%

**Άθροισμα από το Φύλλο Εργασίας 1**

**5. Φύλλο Εργασίας 2-Η ασθένεια και η σχέση της με τις θρεπτικές απαιτήσεις:**  
**Η βαθμολογία υπολογίζεται προσθέτοντας 1 βαθμό για κάθε μια από τις ακόλουθες καταστάσεις:**

<input type="checkbox"/> Καρκίνος	<input type="checkbox"/> Παρουσία κατακλίσεων, ανοχής πλήρης ή συριγγίου
<input type="checkbox"/> AIDS	<input type="checkbox"/> Παρουσία τραύματος
<input type="checkbox"/> Πνευμονική ή καρδιακή καχεξία	<input type="checkbox"/> Ηλικία μεγαλύτερη των 65 ετών

Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια  
Άλλες σχετικές διαγνώσεις (προσδιορίστε) \_\_\_\_\_

Σταδιοποίηση πρωτοπαθούς νόσου (κυκλώστε εάν εμπήτατε σε κάποια από τις κατηγορίες) I II III IV Άλλο \_\_\_\_\_

**Άθροισμα από το Φύλλο Εργασίας 2**  **B**

**6. Φύλλο Εργασίας 3-Μεταβολικές απαιτήσεις**

Η βαθμολογία του μεταβολικού στρες καθορίζεται από διάφορες παραμέτρους που αυξάνουν τις θρεπτικές και τις θρεπτικές ανάγκες. Σημειώστε: Βαθμολογήστε την ένταση ή τη διάρκεια του πυρετού, όπου εκ των δύο είναι μεγαλύτερη. Η βαθμολογία είναι αθροιστική, έτσι ώστε ένας ασθενής με πυρετό 39°C για <72 ώρες (1 βαθμός) που λαμβάνει χημειοθεραπεία 10 mg پردنιζόνης (2 βαθμοί), θα είχε συνολικό άθροισμα 5 βαθμών σε αυτό το κομμάτι της αξιολόγησης.

Στρες	καθόλου (0)	λίγο (1)	μέτρω (2)	πολύ (3)
Πυρετός	καθόλου	> 37.2 και < 38.3	≥ 38.3 και < 38.8	≥ 38.8 °C
Διάρκεια Πυρετού	καθόλου	< 72 ώρες	72 ώρες	> 72 ώρες
Κορτικοστεροειδή	καθόλου	Χαμηλή δόση	Μέτρια δόση	Υψηλή δόση

**Άθροισμα από το Φύλλο Εργασίας 3**  **Γ**

**7. Φύλλο Εργασίας 4-Φυσική Εξέταση**

Η εξέταση περιλαμβάνει υποκειμενική αξιολόγηση τριών παραμέτρων της σίτισης: σίματος, λίπους, μυϊκής μάζας και υγρών. Διαφορετικό ότι η αξιολόγηση είναι υποκειμενική, κάθε παράμετρος της εξέτασης βαθμολογείται αναλόγως του επιπέδου ελλείμματος. Η απώλεια/έλλειμμα μυϊκής μάζας έχει μεγαλύτερη επίδραση στη βαθμολογία συγκριτικά με την απώλεια/έλλειμμα υγρών. Εκτίμηση κατηγοριών: 0: όχι απώλεια, 1+: ήπιη απώλεια, 2+: μέτρια απώλεια, 3+: σοβαρή. Η βαθμολογία σε αυτές τις κατηγορίες δεν είναι αθροιστική, αλλά χρησιμοποιείται για την κλινική εκτίμηση του βαθμού ελλείμματος (ή της παρουσίας κινωπώντων υγρών).

Κατάσταση μυϊκής μάζας	Απώλεια/έλλειμμα	Απώλεια/έλλειμμα
κρέπτος (ελαστικός μύς)	0 1+ 2+ 3+	λίπος οφθαλμικού κύκλου
κλειδός (θερμικός & δολιχοειδής μύς)	0 1+ 2+ 3+	δερματική πτυχή προκοιλίου
όμοιο (δολιχοειδής μύς)	0 1+ 2+ 3+	λίπος που αποκόπεται τις κατηγορίες ελαγής
μυϊστέρας μύς	0 1+ 2+ 3+	Συνολική αξιολόγηση ελλείμματος λίπους
ορασίσιμη (ελακτός μύς/μυς, τριχοειδής, δολιχοειδής μύς)	0 1+ 2+ 3+	Κατάσταση υγρών
μυϊός (ελακτός μύς)	0 1+ 2+ 3+	οίδημα/εξοστεμάτιο
σκληρή (υπερτροφικός μύς)	0 1+ 2+ 3+	οίδημα σπύρας
Συνολική αξιολόγηση μυϊκής μάζας	0 1+ 2+ 3+	σπίτις
		Συνολική αξιολόγηση κατάστασης υγρών
		0 1+ 2+ 3+

**Άθροισμα από το Φύλλο Εργασίας 4**  **Δ**

**Συνολικό Άθροισμα (Συνολικό άθροισμα από τα Α+B+Γ+Δ) PG-SGA**

**Κατηγοριοποίηση PG-SGA (Στάδιο Α, Στάδιο Β, ή Στάδιο Γ)**

**Φύλλο Εργασίας 5 - Κατηγορίες PG-SGA**

Κατηγορία	Στάδιο Α	Στάδιο Β	Στάδιο Γ
Βάρος	Καθόλου απώλεια βάρους	Μέτρια απώλεια ή υποβία υποβιολογίας	Σοβαρή υποβιολογία
Πρόσληψη τροφής	Πλήρης πρόσληψη βάρους (ήπιη κατακλιση υγρών)	5% απώλεια βάρους σε 1 μήνα (< 10% σε 6 μήνες)	> 5% απώλεια βάρους σε 1 μήνα (> 10% σε 6 μήνες)
Πρόσληψη τροφής	Καθόλου έλλειμμα	Προσεκτική απώλεια βάρους	Προσεκτική απώλεια βάρους
Φυσιολογική	Πλήρης σωματική βελτίωση	Σοβαρή μείωση στην πρόσληψη	Σοβαρή μείωση στην πρόσληψη
Συμπτώματα που εμποδίζουν τη διατροφική πρόσληψη	Καθόλου ή πρόσεκτη σωματική βελτίωση που επιτρέπει την επαρκή πρόσληψη	Παρουσία συμπτωμάτων που εμποδίζουν τη διατροφική πρόσληψη (Τμήμα 3 του PG-SGA)	Παρουσία συμπτωμάτων που εμποδίζουν τη διατροφική πρόσληψη (Τμήμα 3 του PG-SGA)
Λειτουργικότητα	Φυσιολογική ή πρόσεκτη σωματική βελτίωση	Μέτρια μείωση της λειτουργικότητας	Σοβαρή μείωση της λειτουργικότητας
Φυσική εξέταση	Καθόλου έλλειμμα ή χηόν έλλειμμα	Ενδεχόμην ήπιος ή μέτριος απώλεια μυϊκής μάζας	Ενδεχόμην ήπιος ή μέτριος απώλεια μυϊκής μάζας
	Απώλεια ήπιος ή μέτριος απώλεια μυϊκής μάζας	Ενδεχόμην ήπιος ή μέτριος απώλεια μυϊκής μάζας	Ενδεχόμην ήπιος ή μέτριος απώλεια μυϊκής μάζας



**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ε**  
**Charlson Comorbidity Index (CCI)**

**TABLE I. Charlson Comorbidity Index\***

<b>Score</b>	<b>Condition</b>
1	Myocardial infarction (history, not ECG changes only)
	Congestive heart failure
	Peripheral vascular disease (includes aortic aneurysm $\geq 6$ cm)
	Cerebrovascular disease: CVA with mild or no residua or TIA
	Dementia
	Chronic pulmonary disease
	Connective tissue disease
	Peptic ulcer disease
	Mild liver disease (without portal hypertension, includes chronic hepatitis)
	Diabetes without end-organ damage (excludes diet-controlled alone)
2	Hemiplegia
	Moderate or several renal disease
	Diabetes with end-organ damage (retinopathy, neuropathy, nephropathy, or brittle diabetes)
	Tumour without metastases (exclude if $>5$ years from diagnosis)
	Leukaemia (acute or chronic)
3	Lymphoma
	Moderate or severe liver disease
6	Metastatic solid tumour
	AIDS (not just HIV-positive)

Abbreviations: AIDS = acquired immunodeficiency syndrome; CVA = cerebrovascular accident; ECG = electrocardiogram; HIV = human immunodeficiency virus; TIA = transient ischaemic attack

\* For each decade  $>40$  years of age, a score of 1 is added to the above score