



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**



**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
«Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΝΟΣΟ»**

## **ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

# **ΣΥΣΤΑΣΗ ΣΩΜΑΤΟΣ, ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΘΡΕΨΗΣ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΠΟΥ ΛΑΜΒΑΝΟΥΝ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ**

Μαρία Κανάκη

BSc Βιοχημικός-Βιοτεχνολόγος, BSc Διαιτολόγος-Διατροφολόγος

### **ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

Καψωριτάκης Ανδρέας , Αναπληρωτής Καθηγητής Γαστρεντερολογίας,  
Επιβλέπων Καθηγητής

Γκιουλμπασάνης Ιωάννης, MD, PhD Παθολόγος – Ογκολόγος, Μέλος  
επιτροπής

Μανωλάκης Αναστάσιος, MD, PhD Γαστρεντερολόγος, Μέλος επιτροπής

**Λάρισα, 2017**



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ  
ΥΓΕΙΑΣ



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
«Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΝΟΣΟ»

**Body composition, biochemical markers of nutritional status, and performance status assessment in patients with neoplastic diseases receiving systemic chemotherapy.**

## Περιεχόμενα

ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ .....	6
ABSTRACT .....	8
1. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	11
1.1. ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ .....	11
1.1.1. Επιπολασμός του καρκίνου σε παγκόσμια κλίμακα.....	11
1.1.2. Επιπολασμός του καρκίνου στην Ελλάδα.....	12
1.2. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ.....	13
1.2.1. Επίπτωση δυσθρεψίας και απώλειας βάρους σε ογκολογικούς ασθενείς .....	13
1.2.2. Καρκινική Καχεξία.....	15
1.2.3. Κλινικές επιπτώσεις της καρκινικής καχεξίας .....	18
1.2.4. Συστηματική Φλεγμονώδης απάντηση.....	19
1.2.5. Σύνδεση Συστηματικής Φλεγμονής με την Καρκινική Καχεξία.....	20
1.2.6. Αυξημένα Επίπεδα CRP στον ορό Καρκινοπαθών Ασθενών .....	20
1.2.7. Edmonton Symptom Assessment Scale (ESAS) – Αξιολόγηση των συμπτωμάτων ...	21
1.2.8. Ενδεικτικοί αιματολογικοί δείκτες κατάστασης θρέψης, κατάσταση θρέψης κι έκβαση της χημειοθεραπείας.....	21
1.2.9. Εκτίμηση σύστασης σώματος και μεταβολές της σε ογκολογικούς ασθενείς .....	23
2.3. ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ .....	25
2.3.1. Εκτίμηση λειτουργικής κατάστασης ογκολογικών ασθενών – Μέθοδοι .....	25
2. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ .....	29
2.1. ΣΚΟΠΟΣ.....	29
2.2. ΔΕΙΓΜΑ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	30
2.3. ΑΤΟΜΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ – ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ.....	30
2.4. ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ .....	31
2.5. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ .....	31
2.5.1. TUG.....	31
2.5.2. GS.....	31

2.5.3.	HGS.....	31
2.5.4.	SPPB.....	32
2.6.	ΕΠΑΝΕΞΕΤΑΣΗ (FOLLOW UP).....	33
2.7.	ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.....	34
3.	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	34
3.1.	ΓΕΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ.....	34
3.2.	ΕΡΓΑΛΕΙΑ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ.....	36
3.3.	ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ, ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΙΚΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ ΚΑΙ ΕΠΙΠΤΩΣΕΩΝ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ.....	39
4.	ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ.....	46
5.	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	48
	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	50

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

*Ολοκληρώνοντας αυτήν τη διατριβή, για την πολύτιμη συνεισφορά τους στην εκπόνησή της, αισθάνομαι την ανάγκη να ευχαριστήσω:*

*Τον επιβλέπον καθηγητή μου Κο Καψωριτάκη Ανδρέα, Αναπληρωτή Καθηγητή Παθολογίας-Γαστρεντερολογίας στο Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, για την παρότρυνσή του να αναλάβω τη συγκεκριμένη μελέτη, σε ένα θέμα που θεωρώ ιδιαίτερα ενδιαφέρον, τη λειτουργική κατάσταση ογκολογικών ασθενών.*

*Τον Κο Γκιουλμπασάνη Ιωάννη, ιατρό ογκολόγο και ιατρό της Γενικής Κλινικής «Ευτύχιος Πατσίδης» για την εξαιρετη συνεργασία μας, την ευγενική του αντιμετώπιση και την πάντα άμεση ανταπόκρισή του στην επίλυση οποιουδήποτε προβληματισμού μου προέκυπτε πάνω σε ζητήματα ογκολογίας.*

*Τον Κο Μιγδάνη Ιωάννη, Διαιτολόγο-Διατροφολόγο και υποψήφιο διδάκτορα, που επέβλεπε και διαχειριζόταν τη συλλογή δεδομένων, πάντα με ιδιαίτερη φροντίδα προς τους ασθενείς. Ακόμη, για τις υποδείξεις του όπου χρειάζονταν, τη γενναιόδωρη παροχή γνώσης και επιστημονικής πληροφορίας προς το μέρος μου και φυσικά τη μόνιμη φιλική του διάθεση.*

*Την συμφοιτήτρια και συνεργάτιδα Τζιλντα Κυριακού για τη βοήθειά της στη συλλογή των δεδομένων.*

*Τον Κο Μιγδάνη Αθανάσιο, Διαιτολόγο-Διατροφολόγο και υποψήφιο διδάκτορα, για την βοήθειά του στην επεξεργασία των αποτελεσμάτων.*

*Τέλος, ευχαριστώ από καρδιάς όλους τους ασθενείς και τις οικογένειές τους που συμμετείχαν στη μελέτη, εκείνους που είναι ακόμη μαζί μας και εκείνους που έφυγαν. Αν και περνούσαν πραγματικά δύσκολες στιγμές, με αντιμετώπισαν με ανέλπιστα καλοσύνη και πάντα με τη διάθεση να βοηθήσουν. Εύχομαι τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης να αποτελέσουν ένα μικρό λιθαράκι στη βάση όλων των μελλοντικών προσπαθειών της επιστημονικής κοινότητας για την καλύτερη δυνατή φροντίδα των ανθρώπων που θα τη χρειαστούν.*

*Ευχαριστώ.*

## **ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ**

**ARP:** Acute-Phase Response - απάντηση οξείας-φάσης

**BIA:** Bioimpedance analysis - Βιοηλεκτρική εμπέδηση

**BMI:** body-mass index

**CRP:** C-reactive protein - C-αντιδρώσα πρωτεΐνη

**DEXA:** Dual energy X-ray absorptiometry - Μέτρηση Απορρόφησης με Ακτίνες Χ Διπλής Ενέργειας

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

**ESAS:** Edmonton Symptom Assessment Scale

**FFM:** Free Fat Mass - ελεύθερη λίπους μάζα

**GPS:** Glasgow Prognostic Score

**GS:** Gait Speed - Ταχύτητα βάρδισης

**HGB:** Haemoglobin - Αιμογλοβίνη

**HGS:** Hand Grip Strength - χειροδυναμομέτρηση

**MNA:** Mini Nutritional Assessment

**MRI:** Magnetic Resonance Imaging- Μαγνητική Τομογραφία

**MUST:** Malnutrition Universal Screening Tool

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

**PS:** Performance Status -λειτουργική κατάσταση

**REE:** Resting Energy Expenditure - μεταβολικό ρυθμό ηρεμίας

**SPPB:** Short Physical Performance Battery

**TUG:** Time Up and Go Test - Χρόνος έγερσης-εκκίνησης

**WHO:** World Health Organization

**WHT:** Worse Hematologic Toxicity

**ΔΜΣ:** Δείκτη Μάζας Σώματος

**ΠΟΥ:** Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Σκοπός:** Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας ήταν η εκτίμηση της λειτουργικής κατάστασης ασθενών που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία και η διερεύνηση της πιθανής επίδρασης αυτής στην έκβαση και αποτελεσματικότητα της θεραπείας.

**Μεθοδολογία:** Στη μελέτη συμμετείχαν 19 ενήλικες καρκινοπαθείς ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν την αντineοπλασματική θεραπεία τους στην Γενική Κλινική «Ευτύχιος Πατσίδης». Για το σύνολο των συμμετεχόντων, πριν από την έναρξη της αντineοπλασματικής θεραπείας, καταγράφηκε από τους θεράποντες ιατρούς αναλυτικό ατομικό ιστορικό (ημερομηνία αξιολόγησης, φύλο, ηλικία, ιατρικό ιστορικό, φαρμακευτική αγωγή, παρουσία ενεργής λοίμωξης, Glasgow Prognostic Score, καπνιστικές συνήθειες, Charlson Comorbidity Index), η τρέχουσα συμπτωματολογία κατά κλίμακα ESAS και πραγματοποιήθηκαν ανθρωπομετρικές μετρήσεις (βάρος, ύψος, σύσταση σώματος). Ακολούθησε αξιολόγηση της λειτουργικής κατάστασης των συμμετεχόντων, πριν την έναρξη της θεραπείας αλλά και 3 μήνες μετά, με τη χρήση της υποκειμενικής μεθόδου ECOG-PS αλλά κι εφαρμογής αντικειμενικών μετρήσεων όπως χειροδυναμομέτρηση (HGS), Gait speed, Timed up and go, Short Physical Performance Battery. Τέλος, 3 μήνες από την έναρξη της θεραπείας καταγράφηκε η αποτελεσματικότητά της και η εμφάνιση επιπλοκών σε αυτή (εμφάνιση τοξικότητας, μεταβολές/καθυστερήσεις δόσεων χημειοθεραπείας, ανάγκη χορήγησης αντιβιοτικών, ανάγκη ενδονοσοκομειακής νοσηλείας, συνολική επιβίωση).

**Αποτελέσματα:** Συνολικά φάνηκε ότι η χημειοθεραπεία οδήγησε σε στατιστικά σημαντική μείωση του βάρους και του BMI των ασθενών ( $p < 0.05$ ), ενώ παράλληλα παρατηρήθηκε αξιοσημείωτη πτώση της λειτουργικότητας σύμφωνα με το HGS test χωρίς όμως να έχουμε στατιστική σημαντικότητα ( $p < 0.080$ ). Παράλληλα, εντοπίστηκε πιθανή συσχέτιση της άλιπης μάζας σώματος (FFM) ( $p = 0.096$ ) και της HGS ( $p = 0.062$ ) με την αναβολή των θεραπειών αλλά και πιθανή συσχέτιση της FFM με την εμφάνιση αιματολογικής τοξικότητας ( $p = 0.062$ ), χωρίς όμως εμφανίζεται στατιστικά σημαντική διαφορά. Κανένας από τους υπόλοιπους αξιολογούμενους δείκτες δεν φάνηκε να επηρεάζει σημαντικά τις εξεταζόμενες παραμέτρους (τοξικότητα στη θεραπεία, ολική επιβίωση κ.α.).

**Συμπεράσματα:** Τα ανθρωπομετρικά στοιχεία επηρεάζονται άμεσα κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας. Παράλληλα τα HGS και FFM πιθανότατα να εμφανίζουν προγνωστική ικανότητα όσον αφορά την εμφάνιση αιματολογικής τοξικότητας στους ασθενείς. Προτείνεται περαιτέρω διερεύνηση του συνόλου των αξιολογούμενων δεικτών σε σχέση με την επίδρασή τους στην έκβαση και την αποτελεσματικότητά της θεραπείας καθώς και την ολική επιβίωση σε μεγαλύτερο δείγμα ογκολογικών ασθενών.

## ABSTRACT

**Purpose:** The purpose of this study was the assessment of performance status in patients with neoplastic diseases receiving systemic chemotherapy and the examination of its effect on the outcome of the disease

**Methods:** Nineteen adult patients with neoplastic disease were enrolled in the study while receiving systemic chemotherapy in the General Clinic «Eytihios Patsidis». Before the initiation of first-line chemotherapy baseline characteristics (assessment date, gender, age, medical history, medication, infections, Glasgow Prognostic Score, smoking status, Charlson Comorbidity Index, ESAS score) were recorded for all the participants. Anthropometric measurements (weight, height, body composition) and assessment of performance status with ECOG-PS, HGS, Gait speed, timed up and go test, SPPB were also included and repeated in the next disease response assessment (3 months). The outcome and efficacy of treatment (toxicity, dose reduction, postponed therapies, antibiotics administration, non scheduled hospitalization, overall survival) were also recorded at this stage (3 months).

**Results:** We found that chemotherapy negatively affects body weight and BMI of the patients ( $p < 0.05$ ), while a remarkable reduction in performance status using HGS was observed without statistical significance though ( $p < 0.080$ ). Baseline FFM and HGS were shown that can be used as a prognostic factor for postponed therapies and FFM as a prognostic factor for haematologic toxicity but with no statistical significance, ( $p = 0.062$ ), ( $p = 0.062$ ), ( $p = 0.096$ ) respectively. None of the other studied parameters were found to correlate the therapy outcome (toxicity, overall survival etc.)

**Conclusions:** Anthropometric measurements are affected during chemotherapy while HGS and FFM may be used as prognostic factors for hematologic toxicity. Further research of all the physical performance indices associated with chemotherapy outcome as well as overall survival should be performed in a bigger sample of cancer patients.



## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η δυσθρεψία είναι μια διατροφική κατάσταση, η οποία χαρακτηρίζεται από ανεπαρκή πρόσληψη ενέργειας, πρωτεϊνών και άλλων θρεπτικών συστατικών και προκαλεί μετρήσιμα αποτελέσματα τόσο στη δομή του σώματος και των ιστών, όσο και στη λειτουργική κατάσταση (Performance Status, PS) του ατόμου ενώ επιπλέον σχετίζεται με δυσμενείς κλινικές εκβάσεις (1). Στον ογκολογικό ασθενή η κατάσταση της θρέψης είναι δυνατόν να επηρεασθεί πρωτοπαθώς από την ανάπτυξη του συνδρόμου της καρκινικής καχεξίας, η οποία αποτελεί ένα πολυπαραγοντικό σύνδρομο, που χαρακτηρίζεται από απώλεια μυϊκής μάζας, ανεξαρτήτως αν υπάρχει απώλεια λιπώδους ιστού, το οποίο είναι αδύνατο να αναστραφεί πλήρως με μία συμβατική διατροφική υποστήριξη και οδηγεί σε προοδευτική μείωση της λειτουργικότητας του ασθενή. Αρνητικό πρωτεϊνικό και ενεργειακό ισοζύγιο είναι γνωρίσματα του συνδρόμου, τα οποία οφείλονται σε συνδυασμό χαμηλής ενεργειακής πρόσληψης και διαταραγμένου μεταβολισμού (2). Επίσης η κατάσταση της θρέψης είναι δυνατόν να επηρεασθεί και από μια πληθώρα δευτεροπαθών κλινικών καταστάσεων όπως ανατομικές βλάβες της πεπτικής οδού, τοξικότητα της αντινεοπλασματικής θεραπείας, διαταραχές του θυμικού (π.χ. κατάθλιψη), μη καλά ελεγχόμενα συμπτώματα (π.χ. άλγος, δύσπνοια), λοιμώξεις, κ.α. (3). Τα υψηλότερα ποσοστά καρκινικής καχεξίας εμφανίζονται σε ασθενείς με καρκίνο των πνευμόνων και του ανώτερου πεπτικού με περισσότερους από τους μισούς ασθενείς να εμφανίζουν ανορεξία ή/και απώλεια βάρους ήδη κατά την διάγνωση (2,4). Η καρκινική καχεξία φαίνεται να επηρεάζει σημαντικά το PS του ασθενή μειώνοντας, την μυϊκή μάζα (5,6), την ικανότητα για άσκηση (7) και την φυσική λειτουργικότητα (8).

Το PS των ασθενών που υποβάλλονται σε συστηματική χημειοθεραπεία, αποτελεί καθιερωμένο προγνωστικό παράγοντα επιβίωσης, καθώς και σημαντικό προβλεπτικό παράγοντα για την απάντηση στη θεραπεία και την εμφάνιση τοξικότητας. Η εκτίμηση της λειτουργικής κατάστασης γίνεται στην πράξη με βάση την κλίμακα κατά Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG-PS) η οποία αποτελεί έναν υποκειμενικό τρόπο καταγραφής της ημερήσιας φυσικής δραστηριότητας των ασθενών (9). Η μέθοδος αυτή είναι γενικά αρκετά αξιόπιστη και χρησιμοποιείται τόσο στην καθημερινή κλινική πρακτική όσο και στην έρευνα. Υπάρχουν ωστόσο και περιπτώσεις, όπως για παράδειγμα οι υπερήλικες ασθενείς, όπου απαιτούνται επιπρόσθετες πληροφορίες προκειμένου να ληφθούν σημαντικές θεραπευτικές αποφάσεις (π.χ. δυνατότητα επικοινωνίας, επίπεδο αυτοεξυπηρέτησης, κλπ. (10). Επιπλέον, σε ερευνητικό πλαίσιο, είναι σημαντική η αντικειμενική αποτύπωση των σωματικών επιδόσεων ιδίως αν πρόκειται για παρεμβατικές μελέτες με καταληκτικά σημεία που αφορούν την ποιότητα της ζωής και τη λειτουργικότητα (11). Για το σκοπό αυτό έχουν αναπτυχθεί εργαλεία εκτίμησης όπως η χειροδυναμομετρία, η μέτρηση της ταχύτητας βάδισης, το τεστ Short Physical Performance Battery (SPPB) κ.α., τα οποία αναπτύχθηκαν και χρησιμοποιούνται κυρίως κατά τη γηριατρική εκτίμηση.

Κλινικές και επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει την προγνωστική ικανότητα της χειροδυναμομέτρησης (Hand Grip Strength-HGS) όσον αφορά την νοσηρότητα και θνησιμότητα καρκινικών ασθενών (12). Ο δείκτης HGS έχει συσχετισθεί με την επιβίωση ασθενών με νεοπλασματικά νοσήματα καθώς και με σημαντικά βιολογικά και λειτουργικά χαρακτηριστικά, και με την ποιότητα ζωής των συγκεκριμένων ασθενών (13). Καθώς η μυϊκή λειτουργικότητα αντιδρά άμεσα κατά την εμφάνιση δυσθρεψίας, ο δείκτης HGS έχει αποτελέσει επίσης έναν προγνωστικό δείκτη διατροφικής κατάστασης, και χρησιμοποιείται πλέον όλο και περισσότερο ως μεταβλητή αποτελεσματικότητας σε μελέτες διατροφικής παρέμβασης (14). Όσον αφορά το SPPB test η μελέτη των Brown et al το 2015 έδειξε πως ασθενείς με υψηλότερα επίπεδα λειτουργικής κατάστασης εμφανίζουν μικρότερη πιθανότητα πρόωρου θανάτου από καρκίνο. Επίσης στην ίδια μελέτη φάνηκε πως για κάθε 1 μονάδα αύξησης στο σκορ του SPPB εμφανίζεται 12% μείωση στη θνησιμότητα των ασθενών (15).

Η αντικειμενική αξιολόγηση της λειτουργικής κατάστασης των ασθενών κατά την διάρκεια της θεραπείας θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για την ακριβέστερη εκτίμηση των μεταβολών της λειτουργικότητας των ασθενών, αλλά και να αποτελέσει προγνωστικό παράγοντα επιβίωσης. Επί του παρόντος πάντως, υπάρχει περιορισμένος αριθμός σχετικών μελετών.

Με βάση τα παραπάνω προτείνεται μελέτη καταγραφής της αντικειμενικής εκτίμησης της λειτουργικής κατάστασης ασθενών με νεοπλασματικά νοσήματα του ανώτερου πεπτικού που υποβάλλονται σε συστηματική χημειοθεραπεία και η διερεύνηση των συσχετίσεων τόσο με την κατάσταση της θρέψης όσο και με κλινικά δεδομένα από την πορεία της νόσου.

## 1. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

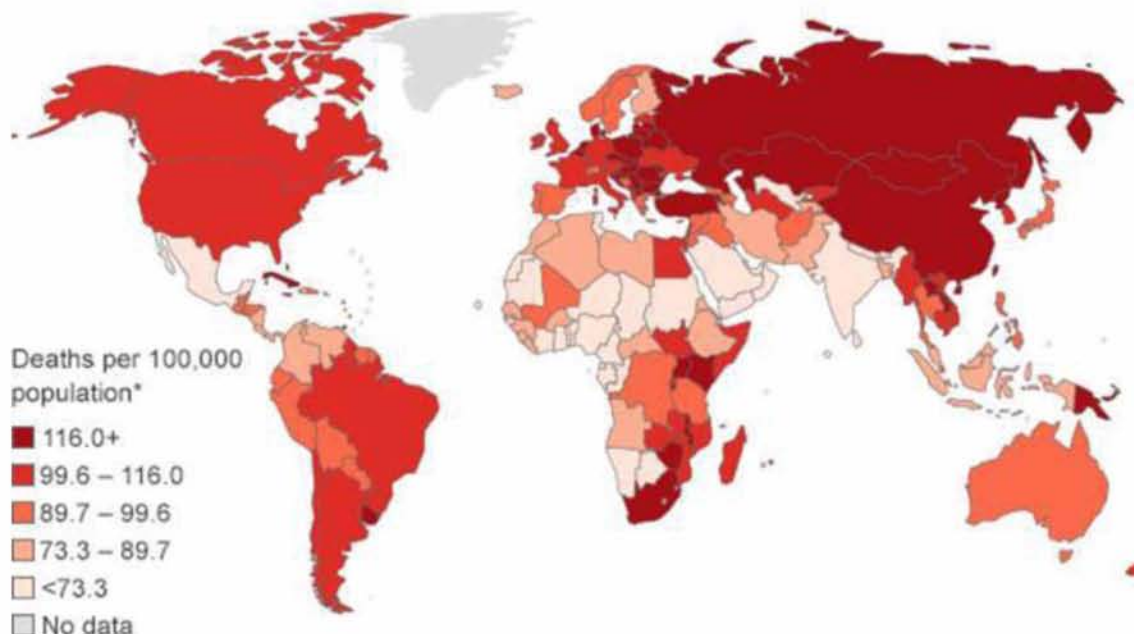
### 1.1. ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

#### 1.1.1. Επιπολασμός του καρκίνου σε παγκόσμια κλίμακα

Ως καρκίνος ορίζεται η ανεξέλεγκτη ανάπτυξη και διασπορά κυττάρων που μπορεί να εμφανιστεί σε σχεδόν οποιοδήποτε ιστό του οργανισμού. Τα νεοπλάσματα ή οι κακοήθεις όγκοι μπορεί να προσβάλλουν επίσης περιβάλλοντες ιστούς ή και να επεκταθούν σε απομακρυσμένους ιστούς, διαδικασία που ονομάζεται μετάσταση (16).

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (Π.Ο.Υ.), ο καρκίνος αποτελεί το δεύτερο σημαντικότερο αίτιο θανάτου παγκοσμίως με 8.8 εκατομμύρια καταγεγραμμένους θανάτους το 2015 (16) και περίπου 14,1 εκατομμύρια νέα περιστατικά το 2012 (17). Σε παγκόσμια κλίμακα, το 2015 ο καρκίνος των πνευμόνων βρίσκεται στην πρώτη θέση με επίπτωση 17% στους άντρες και 9% στις γυναίκες, το 2012, και είναι υπεύθυνος για 1,69 εκατομμύρια θανάτους. Στους έξι κυρίαρχους καρκίνους ανήκουν και ο καρκίνος του εντέρου, του ήπατος, του στομάχου, του προστάτη και του μαστού. Όσον αφορά τη θνησιμότητα, τον καρκίνο του πνεύμονα ακολουθούν οι καρκίνοι ήπατος και παχέος εντέρου με περίπου 780 χιλιάδες θανάτους ανά τύπο.

#### World cancer deaths 2012



**Εικόνα 1. Παγκόσμιος χάρτης θνησιμότητας από ογκολογικό νόσημα 2012 (16).** Στον χάρτη περιλαμβάνονται όλοι οι τύποι καρκίνου εκτός από τον μη-μελανωματικό καρκίνο του δέρματος.

Η επίπτωση του συνόλου των περιστατικών καρκίνου φαίνεται να είναι κατά 25% μεγαλύτερη στους άντρες απ' ότι στις γυναίκες, με τιμές 205 και 165 ανά 100.000 αντίστοιχα. Μάλιστα, η επίπτωση στους άντρες φαίνεται ως και να 5πλασιάζεται ανάλογα με την γεωγραφική περιοχή ανά τον κόσμο, όπου στην Δυτική Αφρική καταγράφονται 79 νέα περιστατικά ανά 100.000 ενώ στην Αυστραλία/Νέα Ζηλανδία καταγράφονται αντίστοιχα 365 νέα περιστατικά. Στις γυναίκες από την άλλη, η αναλογία φαίνεται να είναι μικρότερη, περίπου 3πλάσια, με παράδειγμα την σύγκριση της επίπτωσης στη Νότιο-Κεντρική Ασία και τη Βόρεια Αμερική, όπου καταγράφηκαν αντίστοιχα 103 και 295 νέα περιστατικά ανά 100.000.

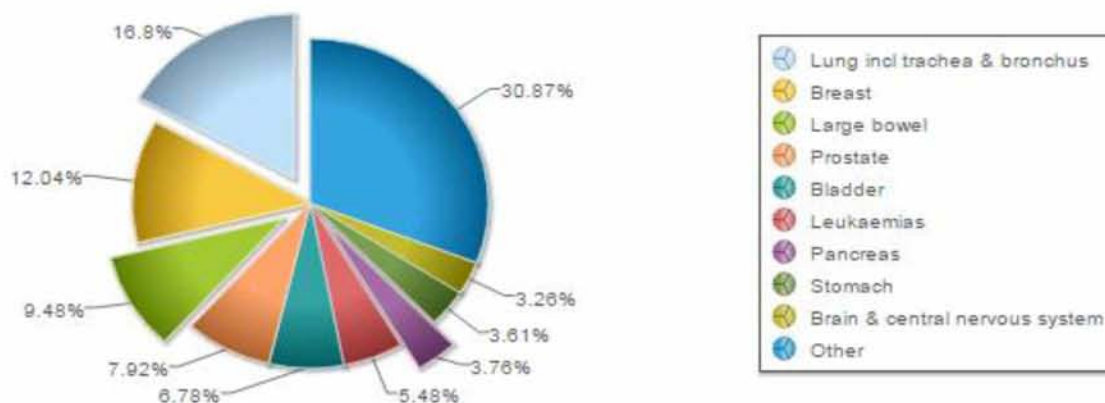
Όπως προβλέπεται, μέχρι το 2035, τα νέα κρούσματα μπορεί να αυξηθούν σε 24 εκατομμύρια, ενώ η θνησιμότητα σε 14,6 εκατομμύρια θανάτους, ενώ θα υπάρχουν 32,6 εκατομμύρια που θα ζουν με καρκίνο παγκοσμίως. Η πλειοψηφία της παγκόσμιας επιβάρυνσης του καρκίνου φαίνεται να μετατοπίζεται από τις ανεπτυγμένες χώρες στις ασθενέστερες χώρες.

#### **1.1.2. Επιπολασμός του καρκίνου στην Ελλάδα**

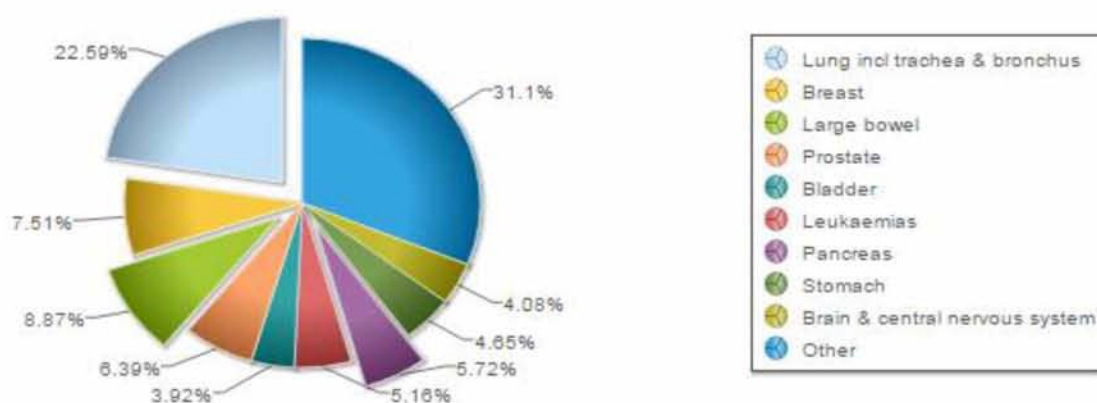
Στην Ελλάδα, το 2012, είχαμε 40.971 νέα περιστατικά καρκίνου οποιουδήποτε τύπου, με τον καρκίνο του μαστού (28%) να είναι ο συχνότερος στις γυναίκες και τον καρκίνο του πνεύμονα (24,4%) στους άντρες (17). Παράλληλα, την ίδια χρονιά καταγράφηκαν συνολικά 17.107 θάνατοι από ογκολογικό νόσημα και στα δύο φύλα. Όπως φαίνεται και στο γράφημα 1, οι 5 τύποι καρκίνου με τη μεγαλύτερη θνησιμότητα το 2012 ήταν ο καρκίνος πνεύμονα (22,59%), ο καρκίνος μαστού (7,51%), ο καρκίνος παχέος εντέρου (8,87%), ο καρκίνος προστάτη (6,39%) και ο καρκίνος παγκρέατος (5,72%).

Στον αντίποδα, σύμφωνα με τον 5ετή επιπολασμό που εκτιμήθηκε, από τα 101.880 συνολικά περιστατικά το 19,5% είναι περιστατικά καρκίνου του μαστού, το 11,8% είναι ασθενείς με καρκίνο του προστάτη, το 10,8% αντικατοπτρίζει ασθενείς με ορθοκολικό καρκίνο και το 9,5% με καρκίνο της ουροδόχου κύστεως.

Estimated incidence for both sexes in Greece, 2012



Estimated mortality for both sexes in Greece, 2012



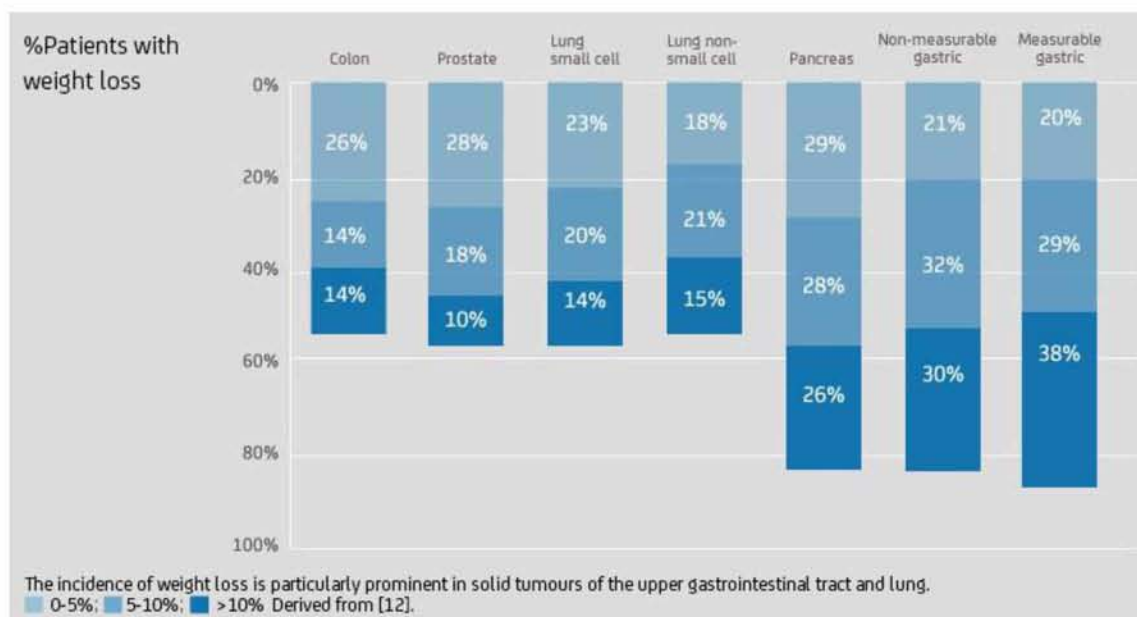
Γράφημα 1. Ποσοστά επίπτωσης και θνησιμότητας καρκίνου στην Ελλάδα 2012 (17-18).

## 1.2. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

### 1.2.1. Επίπτωση δυσθρεψίας και απώλειας βάρους σε ογκολογικούς ασθενείς

Ο όρος δυσθρεψία περιγράφει το αποτέλεσμα υποσιτισμού ή υπερσιτισμού με ή χωρίς φλεγμονώδη δραστηριότητα που οδηγεί στην μεταβολή της σύστασης (μείωση της ελεύθερης λίπους μάζας – free fat mass (FFM)), της λειτουργικότητας και της κλινικής εικόνας του σώματος /οργανισμού (19-20). Πιο συγκεκριμένα, η σχετιζόμενη με τον καρκίνο δυσθρεψία χαρακτηρίζεται ως καρκινική καχεξία, ένα πολυπαραγοντικό σύνδρομο καθώς σχετίζεται με μεταβολικές διαταραχές, ανορεξία σε συνδυασμό με πρόωρο κορεσμό και μειωμένη διατροφική πρόσληψη, μεταβολές στη γεύση, κόπωση και άλλα συμπτώματα που σχετίζονται με την νεοπλασματική νόσο ή και τις αντινεοπλασματικές θεραπείες καθώς και τις παρενέργειές τους (21-24).

Ο επιπολασμός της καχεξίας από οποιοδήποτε νόσημα είναι υψηλός και στις βιομηχανικές χώρες (Βόρεια Αμερική, Ευρώπη, Ιαπωνία) φαίνεται να αυξάνεται διαρκώς. Εκτιμάται ότι η καχεξία προσβάλλει περίπου 9 εκατομμύρια ασθενείς με οποιαδήποτε ασθένεια, το οποίο αποτελεί το 1% των συνολικών ασθενών (25-26). Στα ογκολογικά νοσήματα, η επίπτωση της απώλειας βάρους κατά τη διάγνωση φαίνεται να διαφοροποιείται αρκετά ανάλογα με τον εντοπισμό του όγκου (2). Σε ορισμένους τύπους καρκίνου η καχεξία μπορεί να αγγίξει έως και το 85% (21) (Γράφημα 2).



**Γράφημα 2. Συχνότητα και μέγεθος της απώλειας βάρους σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο αναμένοντας για χημειοθεραπεία στα εξωτερικά ιατρεία (27).**

Σύμφωνα με τους Dewys et al., η μεγαλύτερη επίπτωση αναφορικά με την απώλεια βάρους έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με συμπαγείς όγκους, όπως όγκο στομάχου, παγκρέατος, πνεύμονα, ορθικού, κεφαλής και λαιμού. Όπως φαίνεται και στην εικόνα 2, περίπου 50% των ασθενών με καρκίνο του προστάτη, του κόλου και των πνευμόνων αλλά και 85% των ασθενών με καρκίνο του στομάχου/παγκρέατος έχουν απώλεια βάρους. Από αυτούς, περίπου το 1/3 έχασε >10% βάρους σώματος ενώ οποιαδήποτε απώλεια βάρους φαίνεται να σχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση σε σχέση με ασθενείς χωρίς απώλεια βάρους (27-28).

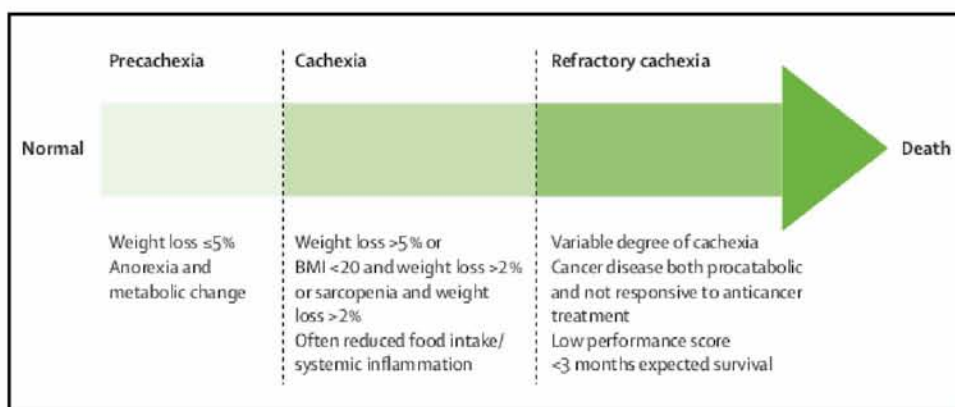
Στον Ελληνικό πληθυσμό έχουν γίνει ελάχιστες μελέτες αποτύπωσης της δυσθρεψίας. Ενδεικτικά, σε μελέτη 171 ασθενών με μεταστατικό καρκίνο πνεύμονα, βρέθηκε ότι το 46,2% ήταν σε κίνδυνο δυσθρεψίας και 26% ήταν ήδη δυσθρεπτικοί κατά τη διάγνωση του καρκίνου (29).

Λόγω της μεγάλης επίπτωσης της δυσθρεψίας αλλά και των επιπλοκών που επάγονται από την παρουσία της, διάφοροι οργανισμοί συστήνουν την ανίχνευση του διατροφικού κινδύνου σε όλους

τους ογκολογικούς ασθενείς (30). Η ανίχνευση (screening) αυτή στοχεύει στην αναγνώριση ασθενών που βρίσκονται σε κίνδυνο για σχετιζόμενες με τη διατροφή επιπλοκές (κυρίως δυσθρεψία) (31). Για την ανίχνευση του διατροφικού κινδύνου μπορούν να χρησιμοποιηθούν διάφορα εργαλεία όπως το Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA), το Mini Nutritional Assessment, το Malnutrition Screening Tool ή το Malnutrition Universal Screening Tool (MUST).

### 1.2.2. Καρκινική Καχεξία

Η καχεξία είναι ένα πολυπαραγοντικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από συνεχή απώλεια άλιπης μάζας του σκελετικού μυός (με ή χωρίς απώλεια λιπώδους μάζας), που δεν μπορεί να αντιστραφεί πλήρως με συμβατική διατροφική υποστήριξη και οδηγεί σε προοδευτική λειτουργική βλάβη (32). Το βασικότερο διαγνωστικό κριτήριο της καχεξίας είναι η απώλεια βάρους >5% ή απώλεια βάρους >2% για ασθενείς με Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ)  $\leq 20 \text{ kg/m}^2$  (Εικόνα 2). Ασθενείς σε προηγμένο στάδιο καρκινικής καχεξίας χαρακτηρίζονται από ανορεξία, πρόωρο κορεσμό, σημαντική μείωση σωματικού βάρους, απώλεια μυϊκής μάζας, αδυναμία, φλεγμονή, αναιμία και οίδημα (33-34).

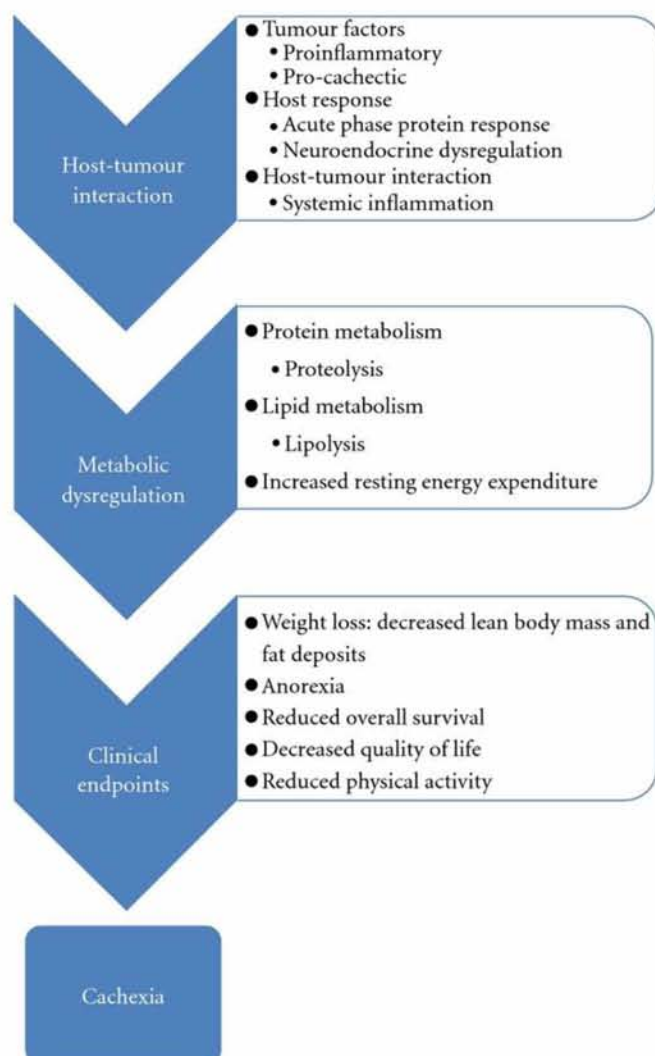


Εικόνα 2: Στάδια καρκινικής καχεξίας. BMI=body-mass index. (2)

Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που συμβάλουν στην ανάπτυξη του συνδρόμου καρκινικής καχεξίας περιλαμβάνουν αλλαγές του μεταβολισμού του ξενιστή, σύνθεση και επίδραση παραγόντων του όγκου, συστηματική φλεγμονώδη απάντηση και ανορεξία (Εικόνα 3) (35).

Πιο αναλυτικά, τα καρκινικά κύτταρα παράγουν προφλεγμονώδεις (κυτταροκίνες) και προκαχεκτικούς παράγοντες, οι οποίοι διεγείρουν μια συστηματική φλεγμονώδη απόκριση από τον ξενιστή ενώ παράλληλα επάγουν την πρωτεόλυση και την λιπόλυση μέσω απρόσφορων για τον οργανισμό βιοχημικών κύκλων (36-39). Παράλληλα, η συστηματική φλεγμονώδης απάντηση του οργανισμού στις συνθήκες ογκολογικής νόσου φαίνεται να σχετίζεται άμεσα με υπερμεταβολισμό των μακροθρεπτικών συστατικών και πιο συγκεκριμένα των μυϊκών πρωτεϊνών (40-41). Σύμφωνα με τον

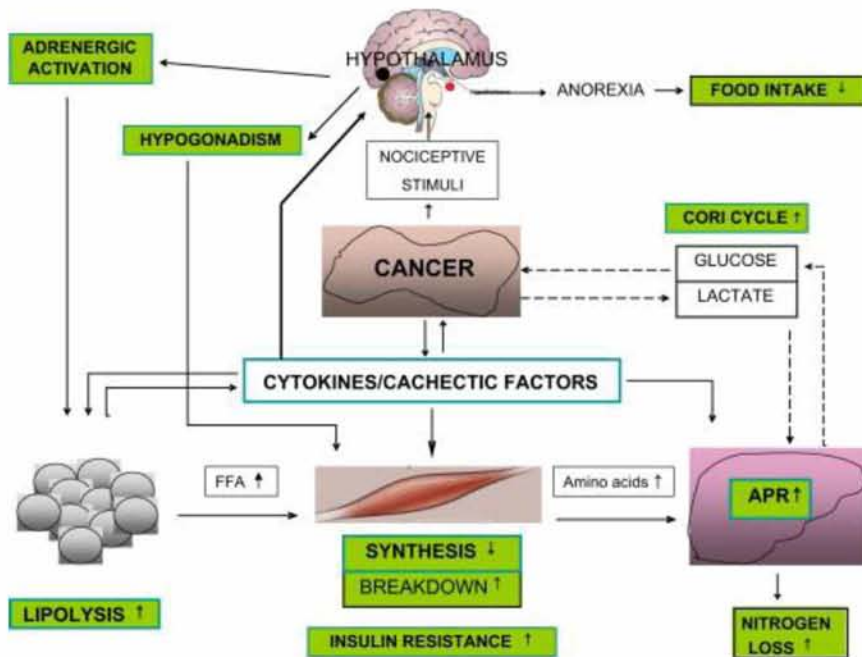
Fearon et al, οι μεταβολές στην παραγωγή και κυκλοφορία των κυτοκινών σε ογκολογικούς ασθενείς επιφέρει μεταβολές στην πρόσληψη τροφής, την κατανάλωση ενέργειας, την λιπόλυση και την ισορροπία της παραγωγής/αποσύνθεσης των μυϊκών πρωτεϊνών (42).



**Εικόνα 3: Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί καρκινικής καχεξίας I (35).**

Η ανορεξία αποτελεί σύνηθες σύμπτωμα σε προχωρημένα στάδια καρκίνου και συχνά συνοδεύεται από δευτερογενείς συνέπειες όπως πόνο, ναυτία, μεταβολή στη γεύση, κατάθλιψη, κόπωση, δυσκολίες κατάποσης ή και δυσλειτουργία του γαστρεντερικού σωλήνα. Ουσιαστικά, τα σηματοδοτικά μονοπάτια τα οποία διεγείρονται από τους περιφερικούς ιστούς καθώς και από τον όγκο, επιδρούν στον υποθάλαμο με αποτέλεσμα την ανορεξία και τη μειωμένη πρόσληψη τροφής (43-44). Κάποιες από τις αρνητικές συνέπειες που περιγράφονται αποτελούν συνέπειες του θεραπευτικού σχήματος.





**Εικόνα 4. Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί καρκινικής καχεξίας II (42).** Ο όγκος σχετίζεται με τη διέγερση προφλεγμονωδών και νευροενδοκρινών αποκρίσεων. Αυτό συντελεί στην μείωση πρόσληψης τροφής και μεταβολικές μετατροπές. Η αδρενεργική ενεργοποίηση και οι σχετιζόμενοι με τον όγκο λιπολυτικοί παράγοντες οδηγούν σε αυξημένη λιπόλυση. Ο υπογοναδισμός που προκύπτει, η αντίσταση στην ινσουλίνη, η αδρενεργική ενεργοποίηση και η συστηματική φλεγμονή σε συνδυασμό με τη μειωμένη πρόσληψη τροφής οδηγούν σε μυϊκή ατροφία. Τέλος, ακολουθούνται απρόσφορα βιοχημικά μονοπάτια (όπως ο κύκλος του Cori) συμβάλλουν στον υπερμεταβολισμό (42).

Σύμφωνα με τον Bosaeus et al, περίπου το 50% των ογκολογικών ασθενών είναι υπερμεταβολικοί (με μεταβολικό ρυθμό ηρεμίας (resting energy expenditure-REE)>110% από το αναμενόμενο). Παράλληλα, σε κάποια μοντέλα ζώων έχει φανεί ότι ο μεταβολικός ρυθμός αυξάνεται στην αρχή της καχεξίας αλλά με την σταδιακή αύξηση του όγκου τείνει να μειώνεται (46). Γενικότερα, οι μηχανισμοί με τους οποίους εγκαθίσταται ο υπερμεταβολισμός στην καρκινική καχεξία είναι περίπλοκοι και ποικίλουν, όμως δυο μονοπάτια φαίνεται να υπερισχύουν και είναι η διέγερση του αδρενεργικού μονοπατιού (47) ή της συστηματικής φλεγμονής (48). Επιπλέον, αρκετά μοντέλα περιγράφουν την ενεργοποίηση του καφέ λιπώδους ιστού κατά την νεοπλασματική νόσο, με αποτέλεσμα την επιπλέον κατανάλωση ενέργειας για την παραγωγή θερμότητας (θερμογένεση) (49). Τέλος, σημαντικό είναι να αναφερθεί ότι ο υπερμεταβολισμός περιλαμβάνεται στους παράγοντες που συμβάλουν στην μετατροπή της σύστασης σώματος κατά την καρκινική καχεξία.

Όπως περιγράφηκε νωρίτερα, η μυϊκή και η λιπώδης μάζα μειώνονται κατά την καρκινική καχεξία (36-39). Παρόλα αυτά, το μυϊκό υπόστρωμα το οποίο επιλέγεται να καταβληστεί είναι κατά

κύριο λόγο το σκελετικό και όχι το λείο, με στόχο προφανώς την βέλτιστη για τις συνθήκες διατήρηση των σπλαχνικών οργάνων (50-51).

### 1.2.3. Κλινικές επιπτώσεις της καρκινικής καχεξίας

Η καρκινική καχεξία επιδρά απευθείας στην ολική επιβίωση, την ποιότητα ζωής αλλά και τη φυσική δραστηριότητα των ογκολογικών ασθενών. Όπως περιγράφηκε νωρίτερα, το συνδρόμου αυτού είναι το αρνητικό πρωτεϊνο-ενεργειακό ισοζύγιο που προκαλείται από ένα μεταβλητό συνδυασμό της μειωμένης πρόσληψης τροφής και τον μη φυσιολογικό μεταβολισμό. Σημαντικά χαρακτηριστικά της καχεξίας περιλαμβάνουν την ανορεξία, την κόπωση, μεταβολικές κι ενδοκρινικές αλλαγές και μείωση της άλιπης μάζας σώματος. Η καχεξία δεν μπορεί να αντιστραφεί αποκλειστικά με διατροφική θεραπεία, γι αυτό προοδευτικά οδηγεί σε επιδείνωση της λειτουργικότητας του ασθενούς, μείωση της ανεκτικότητας στο θεραπευτικό σχήμα και μείωση της επιβίωσης (2).

Σύμφωνα με πλήθος μελετών, η καρκινική καχεξία επηρεάζει αρνητικά την ποιότητα ζωής, την ανοχή και την απόκριση σε αντινεοπλασματικές θεραπείες και φαίνεται να αυξάνει τη νοσηρότητα αλλά και τα ποσοστά θνησιμότητας των ογκολογικών ασθενών. Μάλιστα, σύμφωνα με των Andreyev και τους συνεργάτες του, η καρκινική καχεξία έχει αρνητικές επιπτώσεις στην απόκριση του ασθενούς στη θεραπεία αλλά και αυξάνει την ακόλουθη τοξικότητα (52). Παράλληλα, σύμφωνα με τους Aapro et al, εκτιμάται ότι >50% των καρκινοπαθών που καταλήγουν, έχουν εμφανίσει καρκινική καχεξία, ενώ το 20% των θανάτων αυτών οφείλεται σε αυτή (53).

Δεν είναι ακόμα ξεκάθαρο σε ποιο βαθμό μόνο η απώλεια βάρους σχετίζεται αρνητικά με το λειτουργικό προφίλ του ασθενή καθώς η λειτουργική κατάσταση επηρεάζεται από αρκετούς παράγοντες. Μερικοί από τους παράγοντες αυτούς είναι η μείωση πρόσληψης τροφής, η απώλεια μυϊκής μάζας ή η μειωμένη εκούσια προσπάθεια κίνησης (λόγω κόπωσης, πόνου, κατάθλιψης κ.α.), παράγοντες οι οποίοι σχετίζονται μερικώς ή εξ ολοκλήρου με τη συστηματική φλεγμονή (54-57). Παρόλα αυτά, έχει εδραιωθεί η άποψη ότι καρκινοπαθείς που χάνουν διαρκώς βάρος και έχουν συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση, έχουν και χαμηλό λειτουργικό status (28).

Παράλληλα με τις σωματικές επιπτώσεις, στα προχωρημένα στάδια καρκίνου παρατηρούνται και ψυχολογικές μεταπτώσεις. Φαίνεται ότι η μειωμένη όρεξη, το αυξανόμενο αίσθημα κόπωσης και οι μεταβολές στην εικόνα σώματος, από την απότομη απώλεια βάρους κατά την καχεξία, ασκούν ιδιαίτερη ψυχολογική πίεση στον ασθενή (59). Οι συνέπειες της κατάστασης αυτής καταλήγουν να επηρεάζουν τόσο τον ίδιο τον ασθενή (όπως και το οικογενειακό του περιβάλλον), όσο και τις κοινωνικές του σχέσεις, καθώς το έντονο στρες τον οδηγεί στην απομόνωση. Δυστυχώς, η κλινική

κατάθλιψη που εμφανίζεται στην καχεξία φαίνεται να μην αντιμετωπίζεται ή να υποεκτιμάται, καθώς η κακή διάθεση των ασθενών στο στάδιο αυτό είναι αναμενόμενη, ενώ τα συμπτώματα συνήθως αλληλεπικαλύπτονται από αυτά της νόσου (60).

Κατά την αντιμετώπιση της καχεξίας το σχήμα που θα εφαρμοστεί πρέπει να στοχεύει στην βελτίωση της κατάστασης θρέψης και την αύξηση της άλιπης μάζας σώματος αλλά και στην βελτίωση της συνολικής λειτουργικής κατάστασης του ασθενούς (2). Άλλωστε είναι γνωστό ότι μειωμένη λειτουργική ικανότητα έχει ως έμμεσο αλλά και άμεσο αποτέλεσμα την επιδείνωση της ποιότητας ζωής καθώς μειωμένη λειτουργικότητα οδηγεί σε αδυναμία εκτέλεσης καθημερινών ήπιων δραστηριοτήτων (αυτοεξυπηρέτηση, φροντίδα κλπ) , μείωση των κοινωνικών συναναστροφών του ατόμου, ακόμη και μετατροπή της εικόνας σώματος του ίδιου (61).

#### **1.2.4. Συστηματική Φλεγμονώδης απάντηση**

Η συστηματική φλεγμονώδης απάντηση περιγράφει το σύνολο των φυσιολογικών αποκρίσεων (κυτταροκίνες) που διεγείρονται σε καταστάσεις stress, τραύματος ή και λοιμώξεων, με στόχο την καταπολέμηση αυτών. Σε ορισμένες περιπτώσεις όμως, μια υπέρμετρη προφλεγμονώδης απόκριση ή μια χρόνια χαμηλού βαθμού φλεγμονή μπορεί να επιδεινώσει την πρόγνωση και να οδηγήσει σε σοβαρούς κινδύνους για την υγεία (62).

Όσον αφορά τον καρκίνο, μελέτες έχουν δείξει ότι τα μόρια και τα βιοχημικά μονοπάτια που εκτελούνται κατά τη συστηματική φλεγμονή αποτελούν σημαντικά στοιχεία για το μικρο-περιβάλλον του όγκου. Μάλιστα, σε κάποιους τύπους καρκίνου φαίνεται να προϋπήρχαν 'φλεγμονώδεις συνθήκες' πριν την κακοήγη μετατροπή των αρχικών κυττάρων ενώ σε άλλους τύπους η φλεγμονώδης απόκριση προάγεται από τον ίδιο τον όγκο με στόχο την υποβοήθηση της ανάπτυξής του. Και στις δυο περιπτώσεις, το μικρο-περιβάλλον που δημιουργείται βοηθά στον πολλαπλασιασμό και την επιβίωση των κακοήθων κυττάρων, προάγει την αγγειογένεση και μετάσταση ενώ ανατρέπει τις προσαρμοστικές αποκρίσεις του ανοσοποιητικού και μεταβάλλει τις αποκρίσεις σε ορμόνες και χημειοθεραπευτικούς παράγοντες (63).

Η χρόνια συστηματική φλεγμονώδης απάντηση σχετίζεται με την αυξανόμενη έκπτωση της διατροφικής και λειτουργικής κατάστασης σε καρκινικούς ασθενείς και την επακόλουθη δυσμενή έκβαση της νόσου τους (54). Για το λόγο αυτό η παρακολούθηση των δεικτών αυτών μέσω ειδικών προγνωστικών σκορ θα βοηθήσει όχι μόνο στην έγκαιρη πρόγνωση αλλά και στον καλύτερο σχεδιασμό θεραπευτικών σχημάτων για την αντιμετώπιση της νόσου ή τουλάχιστον των συνεπειών της στην διατροφική και λειτουργική κατάσταση των ασθενών.

Το Glasgow Prognostic Score (GPS) αποτελεί ένα εκτενώς επικυρωμένο προγνωστικό σκορ το οποίο στηρίζεται σε στοιχεία συστηματικής φλεγμονής, επίπεδα C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (C-reactive protein - CRP) και αλβουμίνης (64), και χρησιμοποιείται για την κλινική αξιολόγηση ρουτίνας σε ογκολογικούς ασθενείς. Το συγκεκριμένο σκορ όχι μόνο εντοπίζει ασθενείς σε κίνδυνο αλλά βοηθά και στον προσδιορισμό του θεραπευτικού σχήματος (65). Πιο συγκεκριμένα, το GPS φαίνεται να προβλέπει την σταδιακή επιδείνωση της κατάστασης θρέψης του ασθενούς (66), βοηθά στον εντοπισμό των ογκολογικών ασθενών που πιθανό να αναπτύξουν ή ήδη εμφανίζουν καχεξία, που έχουν χαμηλή απόκριση στη θεραπεία ή και που εμφανίζουν μειωμένες πιθανότητες επιβίωσης (67).

#### **1.2.5. Σύνδεση Συστηματικής Φλεγμονής με την Καρκινική Καχεξία**

Όπως αναφέρθηκε και νωρίτερα, ένας από τους προτεινόμενους μηχανισμούς καρκινικής καχεξίας είναι ότι αποτελεί ολοκληρωμένη φυσιολογική – μεταβολική απάντηση στη φλεγμονή (68). Η αύξηση της δραστηριότητας των προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών κατά την ανάπτυξη του καρκίνου (69) αλλά και η συστηματική φλεγμονή αποτελούν σημείο κατατεθέν για την καρκινική καχεξία, που υποδεικνύεται από την παραγωγή πρωτεϊνών οξείας-φάσης όπως είναι η CRP και το φιμπρινογόνο (70).

Η CRP θεωρείται ένας ακριβής δείκτης της δραστηριότητας των προ-φλεγμονωδών κυτοκινών (71), η οποία εμπλέκετε στην απώλεια μυϊκού ιστού (72). Η απάντηση οξείας-φάσης (acute-phase response - ARP), που περιλαμβάνει πρωτεΐνες όπως η CRP, σχετίζεται με την φλεγμονή και την απώλεια βάρους κατά την καρκινική καχεξία (73), όπως και με την πτώση της ποιότητας ζωής και τη μείωση των πιθανοτήτων επιβίωσης των ασθενών αυτών (74-75). Στα παραπάνω φαινόμενα ο μεταβολισμός των μυϊκών πρωτεϊνών μετατοπίζεται με στόχο την παραγωγή των πρωτεϊνών ARP, δηλαδή πραγματοποιείται καταβολισμός των μυών προς την αναβολική οδό παραγωγής ARP πρωτεϊνών (76).

#### **1.2.6. Αυξημένα Επίπεδα CRP στον ορό Καρκινοπαθών Ασθενών**

Η CRP είναι πρωτεΐνη οξείας φάσης κι αποτελεί βιοχημικό δείκτη φλεγμονής, τραύματος ιστού και μόλυνσης. Αποτελεί τον πιο κοινό δείκτη συστηματικής φλεγμονής στον καρκίνο ενώ αυξημένα επίπεδά (>10mg/L) της φαίνεται να σχετίζονται με τη σοβαρότητα, την έκταση και την επιθετικότητα της νόσου, καθώς και της υποτροπής αυτής σε προχωρημένο στάδιο. Η παρακολούθηση των επιπέδων της CRP βοηθά τόσο στην διάγνωση και τη σωστή πρόγνωση αναφορικά με την επιβίωση του ασθενούς αλλά συμβάλει και στην κατανόηση της παθογένεσης του καρκίνου (77-78).

Πιο συγκεκριμένα, αρκετές υποθέσεις υποστηρίζουν τη συσχέτιση της αύξησης των επιπέδων CRP με τον καρκίνο:

- a. Η αύξηση του όγκου προκαλεί φλεγμονή στον ιστό και κατ' επέκταση φλεγμονώδη απάντηση (79)
- b. Η παραγωγή της CRP αυξάνεται ως απόκριση στα καρκινικά αντιγόνα (80)
- c. Καρκινικά κύτταρα προάγουν άμεσα ή έμμεσα την παραγωγή CRP ή την παράγουν τα ίδια (81-82).

### **1.2.7. Edmonton Symptom Assessment Scale (ESAS) – Αξιολόγηση των συμπτωμάτων**

Η ικανότητα αξιολόγησης και ποσοτικοποίησης της έντασης συμπτωμάτων, όπως πόνος, που προκαλούνται από τη νόσο ή τη θεραπεία σε ογκολογικούς ασθενείς επιτρέπει την καλύτερη παρακολούθηση του ασθενούς αλλά και της αναλγητικής αποτελεσματικότητας. Για το λόγο αυτό σχεδιάστηκε το εργαλείο αξιολόγησης Edmonton Symptom Assessment Scale (ESAS) (ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α), το οποίο καταγράφει με μετρικό σύστημα την σοβαρότητα δέκα συμπτωμάτων σε κλίμακα από το 0 έως το 10 (0=καθόλου, 10=πολύ) (83-85).

Τα συμπτώματα που περιλαμβάνονται στο ESAS είναι: πόνος, κόπωση, ναυτία, κατάθλιψη, άγχος, υπνηλία, έλλειψη όρεξης, άσθμα, ευεξία και ένα σύμπτωμα που μπορεί να συμπληρωθεί προαιρετικά από τον ασθενή (83). Σύμφωνα με τους Selby et al. όποιος ασθενής έχει σκορ  $\geq 7$  για ένα ή περισσότερα συμπτώματα της κλίμακας ESAS αποτελεί υψηλού κινδύνου αυτοπροσδιοριζόμενου συμπτωματολογικού φορτίου και πιθανό να βιώνει σοβαρό αντίκτυπο στην φυσική, ψυχολογική και κοινωνική του λειτουργικότητα (86).

### **1.2.8. Ενδεικτικοί αιματολογικοί δείκτες κατάστασης θρέψης, κατάσταση θρέψης κι έκβαση της χημειοθεραπείας**

#### **▣ Αλβουμίνη (Albumin)**

Η αλβουμίνη ορού αποτελεί κοινό δείκτη εκτίμησης της σπλαχνικής πρωτεϊνικής λειτουργίας αλλά και ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη επιβίωσης σε αρκετούς τύπους καρκίνου (87). Στους ενήλικες οι φυσιολογικές τιμές της αλβουμίνης ορού κυμαίνονται στα 3.5-5.0 g/dl, ενώ επίπεδα  $<3.5$  g/dl χαρακτηρίζουν την υποαλβουμιναιμία (88). Η κακή θρέψη και η φλεγμονή καταστέλλουν την σύνθεση αλβουμίνης (89-90), για το λόγο αυτό η υποαλβουμιναιμία αποτελεί αξιόπιστο δείκτη κακής θρέψης αλλά και καλό προγνωστικό δείκτη νεοπλασματικής νόσου (66).

Στην πραγματικότητα όμως, αντανακλά περισσότερο τη βαρύτητα της νόσου παρά τις μεταβολές στη διατροφική κατάσταση, καθώς ο χρόνος ημιζωής της είναι μεγάλος ενώ τα επίπεδά της επηρεάζονται από αρκετούς παράγοντες όπως το ισοζύγιο ύδατος, τη συστηματική φλεγμονή κ.α. (91).

## ▣ Ουδετερόφιλα (Neutrophils)

Τα ουδετερόφιλα αποτελούν το μεγαλύτερο μέρος των λευκοκυττάρων στο αίμα με ποσοστό 40-65%. Οι συγκεντρώσεις τους συνήθως κυμαίνονται μεταξύ  $3-5 \cdot 10^9$  κύτταρα/Lt. Ο χρόνος ημιζωής των συγκεκριμένων κυττάρων στην κυκλοφορία είναι μικρός, από 8-20ώρες, ενώ ο αριθμός τους μπορεί να αυξηθεί δραματικά σε κατάσταση φλεγμονής (92). Ο ρόλος τους έγκειται στην πρωτογενή άμυνα του οργανισμού έναντι κάποιας βακτηριακής ή μυκητιασικής λοίμωξης.

Μελέτες υποστηρίζουν ότι αυξημένος αριθμός ουδετερόφιλων μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης επιβίωσης για αρκετούς τύπους καρκίνου (93-94). Προεγχειρητικά, ο λόγος των ουδετερόφιλων προς τα λεμφοκύτταρα (neutrophil to lymphocyte ratio - NLR) αποτελεί έναν απλό, εύκολα μετρήσιμο και οικονομικό δείκτη επιβίωσης για τις νεοπλασματικές νόσους (95). Μάλιστα, αυξημένα προεγχειρητικά επίπεδα NLR φαίνεται ότι, όχι μόνο προσδίδουν αυξημένο κίνδυνο επιβίωσης, αλλά και αυξημένο κίνδυνο υποτροπής της νόσου (96).

## ▣ Αιμοπετάλια (Platelets)

Τα αιμοπετάλια είναι ειδικά κύτταρα του αίματος τα οποία διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο στην αιμόσταση σε φυσιολογικές αλλά και παθολογικές καταστάσεις. Επίσης, μπορεί να συμμετέχουν σε διαδικασίες όπως επούλωση τραυμάτων, άμυνα του οργανισμού, φλεγμονή και μετάσταση όγκου (97). Το φυσιολογικό εύρος τιμών των αιμοπεταλίων κυμαίνεται μεταξύ  $150 \cdot 10^9$  κύτταρα/Lt και  $400 \cdot 10^9$  κύτταρα/Lt, ενώ ο χρόνος ημιζωής τους είναι περίπου 10 ημέρες (98).

Ποικιλία μορφολογικών μελετών καταγράφουν στενή σύνδεση των κυκλοφορούντων καρκινικών κυττάρων με τα αιμοπετάλια του ξενιστή. Υποστηρίζεται ότι η αλληλεπίδραση αυτή συμβάλει σε μια αιματογενή μετάσταση. Πιθανοί μηχανισμοί μέσω των οποίων τα αιμοπετάλια μπορεί να συνεισφέρουν στη μετάσταση είναι (99-100):

- i. Σταθεροποίηση των καρκινικών κυττάρων στο αγγειακό σύστημα
- ii. Διέγερση του πολλαπλασιασμού των καρκινικών κυττάρων
- iii. Προαγωγή της εξαγγείωσης των καρκινικών κυττάρων μέσω της ενίσχυσης της προκαλούμενης από τα καρκινικά κύτταρα ενδοθηλιακής συστολής
- iv. Ενίσχυση της αλληλεπίδρασης των καρκινικών κυττάρων με την εξωκυττάρια μήτρα

## ▣ Λεμφοκύτταρα (Lymphocytes)

Τα λεμφοκύτταρα του αίματος αποτελούν υποκατηγορία των λευκοκυττάρων. Θεμελιώδης ρόλος των κυττάρων αυτών είναι η καταστροφή μεταλλαγμένων κυττάρων ή και γενικότερα ότι χαρακτηρίζεται ως αντιγόνο (ξένο) για τον οργανισμό. Το φυσιολογικό εύρος τιμών των λεμφοκυττάρων είναι μεταξύ 1.500 και 4.500 κύτταρα ανά κυβικό χιλιοστό αίματος (101). Χαμηλά επίπεδα λεμφοκυττάρων (λεμφοκυτταροπενία) αποτελούν προγνωστικό δείκτη απόκρισης στην χημειοθεραπεία αλλά και προγνωστικό δείκτη επιβίωσης σε ασθενείς σε προχωρημένα στάδια καρκίνου (102).

## ▣ Αιμογλοβίνη (Haemoglobin - HGB)

Σύμφωνα με τους Knifht et al. η HGB μειώνεται κατά τη νεοπλασματική νόσο, αποτελώντας ένδειξη πιθανότητας ή και εγκατάσταση αναιμίας (103). Τα φυσιολογικά επίπεδα HGB στους ενήλικες είναι , ανάλογα με το φύλο, >12g/dl για τις γυναίκες και >14g/dl για τους άντρες. Πολλές μελέτες έχουν αποδείξει ότι η αναιμία σε ογκολογικούς ασθενείς αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα επιβίωσης, σχετιζόμενη με μικρότερο προσδόκιμο (104). Αποκατάσταση της αναιμίας και ενισχυμένη οξυγόνωση του όγκου σχετίζονται με βελτίωση της πρόγνωσης σε αρκετούς τύπους καρκίνου (105-107).

### 1.2.9. Εκτίμηση σύστασης σώματος και μεταβολές της σε ογκολογικούς ασθενείς

Παρότι ο ακριβής μηχανισμός μεταβολής του βάρους ογκολογικών ασθενών δεν έχει εξακριβωθεί, πολλές μελέτες υποστηρίζουν ότι σημαντικό ρόλο παίζει η μετατόπιση της ισορροπίας του REE και της ενεργειακής πρόσληψης στους ασθενείς αυτούς (108-111), με αποτέλεσμα την αλλαγή στη σύσταση σώματός τους. Στους μηχανισμούς που σχετίζονται με την αλλαγή της σύστασης σώματος των ογκολογικών ασθενών συγκαταλέγονται επίσης η ανορεξία, μειωμένη φυσική δραστηριότητα, αύξηση του REE από τη νόσο, διαφοροποίηση στην έκφραση αναβολικών ορμονών καθώς και διαφοροποίηση του μεταβολισμού των μακροθρεπτικών συστατικών (112). Από την ανάλυση της σύστασης σώματος, ο μυϊκός και λιπώδης ιστός θεωρούνται μέγιστης σημασίας καθώς οι μεταβολές αυτών φαίνεται να έχουν τον μεγαλύτερο αντίκτυπο στη νόσο (113).

Από τη συλλογή ανθρωπομετρικών δεδομένων, ο ΔΜΣ δεν φαίνεται να σχετίζεται γενικότερα με την επιβίωση σε όλους τους τύπους καρκίνου (114-115). Αντιθέτως, η μέτρηση του λιπώδους ιστού φαίνεται να σχετίζεται με την πρόγνωση και επιβίωση ασθενών με καρκίνο (115-117).

Υπάρχουν αρκετές μέθοδοι έμμεσου προσδιορισμού της σύστασης σώματος με επικρατούσες τις παρακάτω:

#### *Μέτρηση Απορρόφησης με Ακτίνες Χ Διπλής Ενέργειας - Dual energy X-ray absorptiometry (DEXA)*

Η μέθοδος αυτή βασίζεται στον βαθμό απορρόφησης ακτίνων Χ δύο διαφορετικών ενεργειακών πεδίων από τρεις διαφορετικούς ιστούς (μυϊκό, λιπώδη και οστικό). Με τον τρόπο αυτό εκτιμάται η σύσταση σώματος (118-119). Η μέθοδος αυτή επιτρέπει την εκτίμηση της σύστασης του σώματος συνολικά αλλά και κατά περιοχές. Παρόλα αυτά, λόγω της χρήσης ολοσωματικού σαρωτή ίσως να μην είναι προσβάσιμη σε όλα τα περιστατικά ενώ αποτελεί μια ελαφρώς ακριβή μέθοδο.

#### *Μαγνητική Τομογραφία – Magnetic Resonance Imaging (MRI)*

Η μαγνητική τομογραφία είναι καλύτερη μέθοδος για τον υπολογισμό υποδόριου και σπλαχνικού λίπους. Διακρίνει τοπικές μεταβολές του λιπώδους ιστού και υπολογίζει μέχρι και το ενδομυϊκό λίπος. Το μεγάλο πλεονέκτημα της μαγνητικής τομογραφίας είναι η απουσία ακτινοβολίας, αν και είναι πιο δαπανηρή μέθοδος. Η εξέταση καταγράφει τον όγκο του λιπώδη ιστού σε σχέση με τους άλλους ιστούς ανάλογα με το χρόνο ηρεμίας (120). Ο χρόνος ηρεμίας στο λιπώδη ιστό, ο οποίος είναι φτωχός σε νερό, είναι μικρότερος από το χρόνο ηρεμίας όλων των άλλων ιστών και γι αυτό διακρίνεται εύκολα στην MRI (121). Έχει το πλεονέκτημα ότι μπορεί να διακρίνει και να εκτιμήσει το λιπώδη ιστό σε διάφορες περιοχές του σώματος, ακόμη και σε δύσκολα σημεία όπως π.χ. το λίπος γύρω και μέσα στους μύες (119).

#### *Υδροπυκνομετρία*

Η μέθοδος στηρίζεται στο γεγονός ότι η λιπώδης μάζα είναι λιγότερο πυκνή από την άλιπη (0.9 kg/Lt. και 1.1 kg/Lt. αντίστοιχα). Όσο περισσότερο λιπώδη ιστό έχει ένα άτομο, τόσο ελαφρύτερα ζυγίζει όταν βυθιστεί στο νερό (122). Το άτομο ζυγίζεται αρχικά σε συμβατική ζυγαριά και στη συνέχεια σε ειδικό ζυγό εμβυθιζόμενο εξ ολοκλήρου στο νερό. Η διαφορά μεταξύ των δύο βαρών ή ο όγκος του εξερχόμενου νερού, χρησιμοποιείται για να υπολογισθεί το ολικό σωματικό λίπος. Η μέθοδος έχει πολύ καλή επαναληψιμότητα και θεωρείται ακόμη και σήμερα μέθοδος αναφοράς για την εκτίμηση του λιπώδους ιστού. Στα μειονεκτήματα της μεθόδου, ανήκει η δυσκολία με την οποία ορισμένοι ασθενείς, ιδίως παχύσαρκοι και ηλικιωμένοι, υπομένουν την πλήρη εμβύθιση τους στο νερό.



## *Βιοηλεκτρική εμπέδηση - Bioimpedance analysis (BIA)*

Η μέθοδος BIA βασίζεται στην αρχή της αντίστασης που συναντά το ηλεκτρικό ρεύμα όταν διατρέχει το ανθρώπινο σώμα. Κατά τη μέθοδο αυτή, χαμηλής έντασης ηλεκτρικό ρεύμα διοχετεύεται μέσω των άκρων σε όλο το σώμα και ανάλογα με την ευκολία διέλευσης εκτιμά την σύσταση του σώματος σε λίπος (κακός αγωγός ρεύματος) και άλιπη μάζα (καλός αγωγός). Η ποσότητα νερού αποτελεί το 73% της άλιπης μάζας, η οποία και προσδιορίζεται έμμεσα. Η διαφορά της άλιπης μάζας από το σωματικό βάρος μας δίνει το σωματικό λίπος (123). Παρέχει εκτίμηση της άλιπης μάζας σώματος αλλά και του ολικού σωματικού νερού. Η μέθοδος είναι εύκολη, χαμηλού κόστους, με πολύ καλή επαναληψιμότητα, αρκετά αξιόπιστη και μπορεί να εφαρμοστεί ακόμα και σε κλινήρη περιστατικά (124). Παρότι έχει λίγο μικρότερη ακρίβεια από τις μεθόδους MRI και DEXA έχει βρεθεί ότι έχει καλή συσχέτιση με αυτές και αποτελεί εξαιρετική εναλλακτική μέθοδο (125-126).

### **2.3. ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ**

#### **2.3.1. Εκτίμηση λειτουργικής κατάστασης ογκολογικών ασθενών – Μέθοδοι**

Η ικανότητα ενός ατόμου να εκτελέσει κινήσεις οι οποίες θα τον βοηθήσουν στην καθημερινή του διαβίωση χαρακτηρίζονται από τον όρο λειτουργική ικανότητα. Όπως ήδη έχει αναφερθεί, η καρκινική καχεξία μπορεί να επηρεάσει σημαντικά τη λειτουργική ικανότητα. Για αυτό το λόγο η δεύτερη αποτελεί καθιερωμένο προγνωστικό παράγοντα επιβίωσης καθώς και σημαντικό προβλεπτικό παράγοντα για την απάντηση στη θεραπεία και την εμφάνιση τοξικότητας (57).

Η υποκειμενική εκτίμηση της λειτουργικής κατάστασης πραγματοποιείται με βάση την κλίμακα κατά ECOG-PS (ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Β) όπου καταγράφεται η ημερήσια φυσική δραστηριότητα του ασθενούς (9). Η μέθοδος αυτή είναι γενικά αξιόπιστη και χρησιμοποιείται εύκολα τόσο στην καθημερινή κλινική πρακτική όσο και στην έρευνα. Σύμφωνα με τους Prado et al., οι σαρκοπενικοί ασθενείς φαίνεται να έχουν χειρότερη λειτουργική κατάσταση, εμφανίζοντας ECOG-PS score 2-4, από τους μη σαρκοπενικούς ασθενείς (114). Επιπλέον, μελέτες αναφέρουν ότι υψηλά ECOG-PS scores αποτελούν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα μετεγχειρητικής νοσηρότητας (127).

Ωστόσο, υπάρχουν και περιπτώσεις όπου απαιτούνται επιπρόσθετες πληροφορίες για τη λειτουργική τους κατάσταση προκειμένου να ληφθούν σημαντικές θεραπευτικές αποφάσεις (10). Επιπλέον, σε ερευνητικό επίπεδο, είναι σημαντική η αντικειμενική αποτύπωση των σωματικών επιδόσεων ιδίως αν πρόκειται για παρεμβατικές μελέτες με καταληκτικά σημεία που αφορούν την ποιότητα ζωής και τη λειτουργικότητα (11).

Η αντικειμενική μέτρηση της λειτουργικότητας ενός ατόμου μπορεί να γίνει με χρήση μεθόδων που εστιάζουν στην δύναμη της χειρολαβής, την ταχύτητα βάδισης, την ανέγερση από καθιστή θέση ή και την διατήρηση ισορροπίας σε όρθια καθορισμένη θέση (128).

Μέχρι σχετικά πρόσφατα η λειτουργική κατάσταση εξεταζόταν ιδιαίτερα στον γηριατρικό πληθυσμό αλλά ο διαρκώς ο αυξανόμενος αριθμός μελετών επιβεβαιώνει ότι οι μετρήσεις αυτές αποτελούν χρήσιμους δείκτες στην αξιολόγηση της υγείας του ατόμου, τον εντοπισμό ασθενών που ενδεχομένως να χρειάζονται βελτίωση της λειτουργικής τους κατάστασης ή την εκτίμηση της ανταπόκρισής τους στην τρέχουσα θεραπεία της νόσου (129).

Μερικές από τις μεθόδους αντικειμενικής εκτίμησης της λειτουργικής κατάστασης που έχουν επικρατήσει είναι:

#### *Χειροδυναμομέτρηση - HGS*

Το HGS αποτελεί μια απλή, γρήγορη, εύχρηστη και αξιόπιστη μέθοδο ποσοτικής μέτρησης της μυϊκής δύναμης του ατόμου, η οποία μπορεί να εφαρμοστεί και σε κλινήρεις ασθενείς με τη χρήση δυναμόμετρου χειρός. Όπως υποστηρίζεται από πλήθος μελετών, χαμηλή απόδοση στο HGS (♀<20kg και ♂<30kg) (130) έχει προγνωστική αξία για την κινητική δυσλειτουργία, την αδυναμία, τη διατροφική κατάσταση του ασθενούς, τη φθίνουσα ποιότητα ζωής, την παρατεταμένη παραμονή στο νοσοκομείο και την αυξημένη θνησιμότητα από οποιασδήποτε αιτία (131-132).

Σύμφωνα με τους Sato et al., το στάδιο της σαρκοπενίας και η κλινική της αξία θα πρέπει να εκτιμώνται από τον συνδυασμό της μέτρησης της μυϊκής μάζας και της μυϊκής δύναμης με τη χρήση των αντίστοιχων μεθόδων BIA και HGS. Ο λόγος της συγκεκριμένης πρότασης είναι ότι τόσο η σαρκοπενία όσο και η χαμηλή λειτουργική κατάσταση συνδέονται αρνητικά με την γενική επιβίωση, την παραμονή στο νοσοκομείο και την απόκριση στην θεραπεία σε καρκινοπαθείς ασθενείς αλλά και με τις μετεγχειρητικές επιπλοκές (133-135). Έτσι, η αξιολόγηση των παραπάνω βοηθά στην καλύτερη πρόγνωση των ογκολογικών ασθενών.

Επιπλέον, σύμφωνα με την μελέτη των Kilgour et al., η απόδοση της μέτρησης του HGS σχετίζεται άμεσα τόσο με την πρόγνωση της επιβίωσης καρκινοπαθών ασθενών προχωρημένου σταδίου, αλλά επίσης εμφανίζει στενή συσχέτιση με άλλους σημαντικούς δείκτες που αναφέρονται στη σύσταση σώματος, στη λειτουργική κατάσταση και την ποιότητα ζωής. Ο πρώιμος εντοπισμός και κατηγοριοποίηση της απόδοσης HGS ενός ογκολογικού ασθενή σε προχωρημένο στάδιο μπορεί να συμβάλει σημαντικά στην κατάλληλη προσαρμογή του τρέχοντος θεραπευτικού σχήματος, εάν

αυτό απαιτείται. Τέλος, ασθενείς που παρουσιάζουν πολύ χαμηλή απόδοση κατά HGS ( $\leq 10^\circ$  εκατοστημόριο) θα πρέπει να παραπεμφθούν σε παρηγορητική φροντίδα (13).

Τέλος, στην ανασκόπηση των Norman et al. φαίνεται ότι, το HGS συνδέει την μυϊκή λειτουργικότητα με την πρόωγη διατροφική έλλειψη, αποτελώντας έτσι έγκυρο δείκτη διατροφικής κατάστασης (14). Στο σημείο αυτό είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι το HGS αποτελεί δείκτη της δύναμης των ανώτερων άκρων και δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως απόλυτος δείκτης της μυϊκής δύναμης ενός ασθενή. Παρόλα αυτά, σε συνδυασμό με άλλες μεθόδους εκτίμησης της λειτουργικής κατάστασης συμβάλει στην βέλτιστη εκτίμηση της συνολικής κλινικής εικόνας των ογκολογικών ασθενών.

#### *Ταχύτητα βάρδισης - Gait Speed (GS)*

Το περπάτημα αποτελεί μια βασική λειτουργία της καθημερινότητας και η σημαντικότητά του δεν περιορίζεται από την ηλικία, το φύλο ή την παθολογική κατάσταση. Μείωση της ικανότητας αυτής της λειτουργίας ή ακόμα και της ταχύτητας αυτής συνδέεται με ποικιλία αρνητικών συνεπειών όπως νοσηλεία, αύξηση των πτώσεων, μείωση της ικανότητας αυτοεξυπηρέτησης και θνησιμότητα (136).

Η πιο κοινή μέθοδος εκτίμησης της ταχύτητας βάρδισης είναι το GS, όπου ο ασθενής διανύει 4m με κανονικό ρυθμό ενώ ο χρόνος καταγράφεται με χρονόμετρο(137). Στα πλεονεκτήματα της συγκεκριμένης μεθόδου είναι ότι είναι απλή, γρήγορη, αξιόπιστη, κλινικά ερμηνεύσιμη και δεν απαιτείται εξειδικευμένο προσωπικό για την εφαρμογή της. Ταυτόχρονα, αποτελεί χρήσιμο κλινικό δείκτη υγείας (138), προγνωστικό δείκτη νοσηλείας του ασθενούς (136) ενώ προβλέπει τις μεταπτώσεις στην υγεία και τη λειτουργικότητα (139). Τέλος, εκτίμηση του GS μπορεί να δώσει χρήσιμα στοιχεία για την διαχείριση του ασθενούς από τους θεράποντες ιατρούς αλλά και συμβάλει στον εντοπισμό ασθενών υψηλού κινδύνου. Στους περιορισμούς της συγκεκριμένης μεθόδου είναι το γεγονός ότι οι μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί αφορούν κυρίως γηριατρικό πληθυσμό.

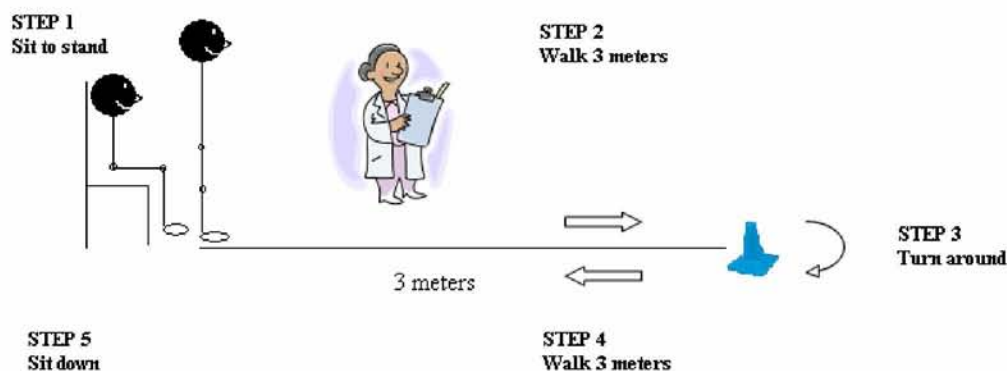
Σύμφωνα με τους Abellan van Kan et al., όταν η ταχύτητα βάρδισης είναι  $< 0.6\text{m/s}$  θεωρείται ότι η ικανότητα βάρδισης άρα κι εξυπηρέτησης του ατόμου φθίνει και η λειτουργική του κατάσταση χρήζει περαιτέρω εξέτασης (140). Παράλληλα, αρκετές μελέτες υποστηρίζουν ότι ένα καλό σκορ ( $> 0,8\text{m/s}$ ) σχετίζεται ισχυρά με τον μειωμένο κίνδυνο θνησιμότητας και καλύτερη πρόγνωση της γενικής επιβίωσης του ασθενούς (137,140-141).

#### *Χρόνος έγερσης-εκκίνησης – Time Up and Go Test (TUG)*

Συμπληρωματικά στο GS, η δοκιμασία TUG δίνει στοιχεία για την ικανότητα ενός ασθενή να σηκωθεί από καθιστή θέση ή και να διατηρήσει την ισορροπία του κατά τη διαδικασία αυτή. Πιο

αναλυτικά η δοκιμασία περιλαμβάνει την έγερση από καθιστή θέση, περπάτημα 3m, αναστροφή, περπάτημα ακόμη 3m και κάθισμα στην αρχική καρέκλα. Η μέθοδος αυτή αποτελεί ένα γρήγορο, αξιόπιστο και έγκυρο εργαλείο μέτρησης της κινητικότητας ασθενών, το οποίο εύκολα μπορεί να ενσωματωθεί στην καθημερινή κλινική πρακτική (142).

Σύμφωνα με πλήθος μελετών, που αφορούν γηριατρικούς ασθενείς, το TUG test φαίνεται να σχετίζεται στενά με την λειτουργικότητα και αποτελεί έναν εξαιρετικό προγνωστικό παράγοντα του κινδύνου πτώσης (142-143) όπως και προβλεπτικό παράγοντα της μείωσης της ικανότητας εκτέλεσης καθημερινών δραστηριοτήτων (139) και της αύξησης της ανάγκης φροντίδας του ασθενούς από εξειδικευμένο προσωπικό (144). Σύμφωνα με τους Viccaro et al., το TUG test αποτελεί εξίσου αξιόπιστο προγνωστικό δείκτη με το GS, αναφορικά στην γενικότερη υγεία, την κινητικότητα αλλά και τον κίνδυνο πτώσης στον γηριατρικό πληθυσμό (145)



Εικόνα 5. Σχηματική περιγραφή της δοκιμασίας TUG.

Σύμφωνα με τους Bischoff et al., εκτέλεση της δοκιμασίας TUG σε χρόνο <12sec αποτελεί καλό προγνωστικό παράγοντα ικανοποιητικής λειτουργικότητας γηριατρικών ασθενών (146). Παράλληλα, σύμφωνα με τους Soubeyran et al., χαμηλή απόδοση στη μέθοδο αυτή σχετίζεται άμεσα με την κακή διατροφική κατάσταση και την διαταραγμένη κινητικότητα, παράγοντες οι οποίοι με τη σειρά τους συνδέονται στενά με αυξημένη τοξικότητα από τη θεραπεία αλλά και αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας (147).

Στο σημείο αυτό αξίζει να αναφερθεί ότι στην πιλοτική μελέτη των Hsu et al., όπου χρησιμοποιήθηκαν όλα τα προαναφερθέντα εργαλεία εκτίμησης λειτουργικής κατάστασης (HGS, GS και TUG), δεν υπήρξε συσχέτιση με την τοξικότητα της χημειοθεραπείας και της διαταραγμένης λειτουργικότητας (148).

### *Short Physical Performance Battery (SPPB)*

Το SPPB αποτελεί έναν συνδυασμό τριών αντικειμενικών μετρήσεων-δοκιμασία ισορροπίας, έγερση από καρέκλα και GS-οι οποίες εκτιμούν αντίστοιχα την ισορροπία, την μυϊκή δύναμη των κάτω άκρων αλλά και τη βάρδιση (ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Γ). Κάθε μέτρηση έχει σκορ 0 έως 4, με το υψηλότερο σκορ σε κάθε δοκιμασία να αντικατοπτρίζει την βέλτιστη λειτουργική κατάσταση. Αντίστοιχα, το συνολικό σκορ κυμαίνεται μεταξύ 0 έως 12, με το υψηλότερο σκορ να αποδίδει μια συνολικά βέλτιστη λειτουργική ικανότητα (149).

Σύμφωνα με τη μελέτη των Brown et al., ασθενείς με υψηλότερα επίπεδα λειτουργικής κατάστασης κατά το SPPB test, εμφανίζουν μικρότερη πιθανότητα πρόωρου θανάτου από καρκίνο. Επίσης στην ίδια μελέτη φάνηκε πως για κάθε 1 μονάδα αύξησης στο σκορ του SPPB εμφανίζεται 12% μείωση στη θνησιμότητα των ασθενών (15). Στον αντίποδα, μελέτες υποδεικνύουν ότι χαμηλό σκορ (<10) κατά το SPPB test αποτελεί προγνωστικό δείκτη αυξημένου κινδύνου θνησιμότητας από οποιαδήποτε αιτία και από νεοπλασματική νόσο (150-151).

Σύμφωνα λοιπόν με τα παραπάνω, το SPPB μπορεί να θεωρηθεί ένας ανεξάρτητος και αξιόπιστος προγνωστικός δείκτης επιβίωσης (152), ενώ παράλληλα τακτική χρήση του μπορεί να συμβάλει στην γενικότερη αξιολόγηση της εξέλιξης της λειτουργικής κατάστασης του ασθενή κατά την θεραπεία.

## **2. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ**

Η παρούσα προοπτική μελέτη πραγματοποιήθηκε με τη συνεργασία του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας και της Γενικής Κλινικής Ευτύχιος Πατσίδης. Η διεξαγωγή της εγκρίθηκε από την Επιστημονική Επιτροπή του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας και της Κλινικής και ήταν σύμφωνη με τη διακήρυξη Ελσίνκι (153). Όλοι οι ασθενείς έδωσαν την έγγραφη συγκατάθεσή τους πριν την ένταξή τους στη μελέτη, κατά την οποία τηρήθηκε η ανωνυμία τους και το απόρρητο των αποτελεσμάτων.

### **2.1. ΣΚΟΠΟΣ**

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η σχέση της baseline λειτουργικής κατάστασης με την αντοχή (τοξικότητα) και την αποτελεσματικότητα των εφαρμοζόμενων αντινεοπλασματικών θεραπειών (Response Rate), καθώς και πως αυτή επηρεάζεται από την αντινεοπλασματική θεραπεία.

## 2.2. ΔΕΙΓΜΑ ΜΕΛΕΤΗΣ

Στη μελέτη συμμετείχαν 19 ενήλικες καρκινοπαθείς ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν την αντινεοπλασματική θεραπεία τους στην Γενική Κλινική «Ευτύχιος Πατσίδης». Η δειγματοληψία ήταν διαδοχική, από τον Μάιο 2016 έως και τον Απρίλιο 2017.

Τα κριτήρια ενσωμάτωσης των ασθενών στην παρούσα μελέτη ήταν τα εξής:

- ❑ Ηλικία άνω των 18 ετών
- ❑ Ιστολογικά ή/και κυτταρολογικά επιβεβαιωμένη διάγνωση καρκίνου μεταστατικού καρκίνου πνεύμονα, οισοφάγου, στομάχου, χοληδόχου κύστεως ή παγκρέατος.
- ❑ Υποβολή σε συστηματική θεραπεία πρώτης γραμμής

Ως κριτήρια αποκλεισμού ορίστηκαν τα εξής:

- ❑ Πρόσφατη νοσηλεία (εντός μηνός) για οποιονδήποτε λόγο
- ❑ Υποβολή σε μείζονα χειρουργική επέμβαση τους τελευταίους 6 μήνες
- ❑ Παρουσία 2<sup>ου</sup> ενεργού πρωτοπαθούς νεοπλασματος
- ❑ Παρουσία ενεργής λοίμωξης ή/και λήψη φαρμακευτικής αγωγής που επηρεάζει τη λειτουργική κατάσταση (π.χ. υψηλή δόση κορτικοστεροειδών)
- ❑ Παρουσία άλλου προβλήματος υγείας που θα μπορούσε να επηρεάσει παροδικά τις εκτιμώμενες παραμέτρους

## 2.3. ΑΤΟΜΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ – ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

Για το σύνολο των συμμετεχόντων, πριν από την έναρξη της αντινεοπλασματικής θεραπείας, καταγράφηκε από τους θεράποντες ιατρούς αναλυτικό ατομικό ιστορικό (ημερομηνία αξιολόγησης, φύλο, ηλικία, ιατρικό ιστορικό, φαρμακευτική αγωγή, παρουσία ενεργής λοίμωξης, GPS, καπνιστικές συνήθειες, Charlson Comorbidity Index) και ακολούθησε πλήρης ογκολογική αξιολόγηση (εντόπιση και στάδιο νόσου, ιστολογικός τύπος και grade).

Από τις τακτικές εργαστηριακές αιματολογικές αναλύσεις, που εντάσσονται στον αιματολογικό έλεγχο ρουτίνας των ασθενών αυτών, καταγράφηκαν και αξιολογήθηκαν η αιμοσφαιρίνη ορού, ο απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων και ο απόλυτος αριθμός λεμφοκυττάρων, η λευκωματίνη ορού και η CRP.

## **2.4. ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ**

Αμέσως πριν την έναρξη του 1<sup>ου</sup> σχήματος χημειοθεραπείας καταγράφηκε η τρέχουσα συμπτωματολογία κατά κλίμακα ESAS και πραγματοποιήθηκαν ανθρωπομετρικές μετρήσεις. Τα ανθρωπομετρικά στοιχεία που σημειώθηκαν ήταν το βάρος, το ύψος και η αυτοδηλούμενη απώλεια βάρους. Τέλος, εκτελέστηκε ανάλυση σύστασης σώματος, με στόχο την εκτίμηση της FFM των ασθενών με τη μέθοδο BIA (Tanita Model UM-015).

## **2.5. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ**

Σε συνέχεια της καταγραφής των ανθρωπομετρικών δεδομένων, ακολούθησε αξιολόγηση της λειτουργικής κατάστασης των συμμετεχόντων με τη χρήση του ECOG-PS αλλά κι εφαρμογής των κάτωθι αντικειμενικών μετρήσεων:

### **2.5.1. TUG**

Κατά το TUG test καταγράφηκε με ηλεκτρονικό χρονόμετρο ο χρόνος έγερσης, βάρδισης και επιστροφής στην καθιστή θέση. Οι εξεταζόμενοι χρονομετρήθηκαν από την έναρξη έγερσης από καθιστή θέση σε καρέκλα (με μπράτσα ύψους περίπου 45cm), περπάτησαν με γρήγορο αλλά παράλληλα άνετο και ασφαλή ρυθμό σε ευθεία γραμμή σε απόσταση 3m, πραγματοποιώντας αναστροφή κινήθηκαν κατά την ίδια διαδικασία προς τα πίσω όπου και όταν έφτασαν την καρέκλα ξανακάθισαν, όπου και σταμάτησε η χρονομέτρηση της δοκιμασίας. Κατά τη δοκιμασία αυτή οι εξεταζόμενοι φορούσαν τα συνηθισμένα παπούτσια του και ήταν ελεύθεροι να χρησιμοποιήσουν οποιοδήποτε βοήθημα μετακίνησης χρησιμοποιούν και στην καθημερινότητά τους. Η παρούσα δοκιμασία εκτελέστηκε 2 φορές από κάθε εξεταζόμενο και επιλέχθηκε τη τιμή καλύτερης απόδοσης.

### **2.5.2. GS**

Οι ασθενείς κλήθηκαν να διανύσουν 4m περπατώντας με τον συνήθη ρυθμό ταχύτητας ξεκινώντας από στατική θέση. Η εκτέλεση της δοκιμασίας χρονομετρήθηκε με ηλεκτρονικό χρονόμετρο και τα αποτελέσματα αυτής μετατράπηκαν σε ταχύτητα βαδίσματος m/sec διαιρώντας την απόσταση των 4m με τον χρόνο χρονομέτρησης. Η παρούσα δοκιμασία εκτελέστηκε 2 φορές από κάθε εξεταζόμενο και επιλέχθηκε τη τιμή καλύτερης απόδοσης.

### **2.5.3. HGS**

Οι ασθενείς πίεσαν το δυναμόμετρο με όλη τους τη δύναμη για 3-5sec από καθιστή θέση με παράλληλη θέση των χεριών προς το σώμα τους και τον αγκώνα σε γωνία 110°. Για τη μέτρηση χρησιμοποιήθηκε αναλογικό δυναμόμετρο χειρός Takei 5001 (T.K.K.5001 Grip A, Takei Scientific Instruments Co., Ltd., Niigata, Japan), το οποίο έχει εύρος 0-100 kg και η διαβάθμισή του είναι 0,500

kg. Η παρούσα δοκιμασία εκτελέστηκε 2 φορές από κάθε εξεταζόμενο και επιλέχθηκε τη τιμή καλύτερης απόδοσης

#### 2.5.4. SPPB

Κατά το SPPB οι ασθενείς κλήθηκαν να εκτελέσουν συνολικά 3 δοκιμασίες, οι οποίες αξιολογήθηκαν ανεξάρτητα με σκορ 0 έως 4, όπου το 4 αντιπροσωπεύει την καλύτερη απόδοση. Μετά την ολοκλήρωση των δοκιμασιών συλλέχθηκε και το συνολικό σκορ του SPPB, το οποίο αποτελεί άθροισμα της απόδοσης των ανεξάρτητων δοκιμασιών, και έχει εύρος 0 έως 12, με το 12 να αντιπροσωπεύει την βέλτιστη απόδοση. Οι δοκιμασίες που εκτελέστηκαν περιγράφονται παρακάτω:

*A. Χρόνος που απαιτείται για την συμπλήρωση 5 προσπαθειών καθίσματος χωρίς τη βοήθεια των χεριών.*

Κατά τη δοκιμασία αυτή ζητήθηκε από τους ασθενείς να εκτελέσουν 5 διαδοχικά καθίσματα σε καρέκλα χωρίς τη βοήθεια των χεριών (σταυρωτή θέση χεριών στο στήθος). Η διαδικασία αυτή χρονομετρήθηκε με ηλεκτρονικό χρονόμετρο με σημείο έναρξης τη θέση ημικαθίσματος του ασθενή και σημείο λήξης την 5<sup>η</sup> καθιστή θέση. Στις περιπτώσεις όπου ο ασθενής δεν κατάφερε να ολοκληρώσει τη δοκιμασία σε χρόνο  $\leq 1\text{min}$  ή χρησιμοποίησε τα χέρια του, η χρονομέτρηση διακόπηκε. Παράλληλα με τον χρόνο καταγράφηκε και η παρουσία ανισορροπίας κατά την εκτέλεση.

Τελική Βαθμολογία:

0 : έλλειψη ικανότητας εκτέλεσης της δοκιμασίας

1 : χρόνος εκτέλεσης  $> 16,7\text{sec}$

2 :  $16,6 < \text{χρόνος εκτέλεσης} < 13,7\text{sec}$

3 :  $13,6 < \text{χρόνος εκτέλεσης} < 11,2\text{sec}$

4 : χρόνος εκτέλεσης  $< 11,2\text{sec}$

*B. Έλεγχος ισορροπίας*

Ακολουθώντας το πρωτόκολλο, η διαδικασία ξεκίνησε με τη θέση 2 και μόνο μετά την ολοκλήρωση της δοκιμασίας σε αυτή τη θέση, οι ασθενείς συνέχισαν στη θέση 3. Στις περιπτώσεις όπου δεν μπορούσε να εκτελεστεί η θέση 2, η δοκιμασία μεταφερόταν στη θέση 1. Η κάθε θέση θεωρείται ολοκληρωμένη με το πέρας 10sec σε αυτή χωρίς οποιαδήποτε μετακίνηση ή βοήθεια ισορροπίας. Η καταγραφή του χρόνου έγινε με ηλεκτρονικό χρονόμετρο, με σημείο εκκίνησης την αρχή ισορροπίας του ασθενή στην επιλεγμένη θέση.





Θέση 1

Βαθμολογία σε κάθε θέση



Θέση 2

0 : έλλειψη ικανότητας εκτέλεσης δοκιμασίας

1 : παραμονή στη θέση <10sec, καταγραφή sec

2 : σε θέση ισορροπίας για 10sec



Θέση 3

Τελική Βαθμολογία ισορροπίας :

0 : Θέση 1 για 0-9sec ή μη πραγματοποίηση του τεστ

1 : θέση 1 για 10sec και <10sec θέση 2

2 : Θέση 2 για 10sec και θέση 3 για 0-2sec

3 : θέση 2 για 10sec και θέση 3 για 3-9sec

4 : θέση 3 για 10sec

### *C. Ταχύτητα βάρδισης*

Η διεξαγωγή της δοκιμασίας πραγματοποιήθηκε όπως και στο GS με τη διαφορά ότι διανύθηκαν 2,44m αντί για 4m.

Τελική Βαθμολογία:

0 : έλλειψη ικανότητας εκτέλεσης της δοκιμασίας

1 : χρόνος εκτέλεσης > 5,7sec

2 : 4,1 < χρόνος εκτέλεσης < 6,5sec

3 : 3,2 < χρόνος εκτέλεσης < 4,0sec

4 : χρόνος εκτέλεσης < 3,1sec

## **2.6. ΕΠΑΝΕΞΕΤΑΣΗ (FOLLOW UP)**

Όπως όριζε το πρωτόκολλο της παρούσας μελέτης, πραγματοποιήθηκε επανεξέταση του συνόλου των ασθενών σε 3 και 6 μήνες, αντίστοιχα, από την έναρξη της αντινεοπλασματικής θεραπείας. Η κάθε επανεξέταση περιλάμβανε:

- ❑ Καταγραφή στοιχείων αντινεοπλασματικής θεραπείας (είδος, τοξικότητα, δοσολογία)
- ❑ Καταγραφή χρόνου ενδονοσοκομειακών νοσηλειών (εκτός των προγραμματισμένων κύκλων εφαρμογής χημειοθεραπείας)
- ❑ Ανταπόκριση στη θεραπεία 1<sup>ης</sup> γραμμής στους 3 μήνες (2-4 κύκλους) (Response Rate, RR)
- ❑ Καταγραφή τρέχουσας συμπτωματολογίας (ESAS)
- ❑ Επανάληψη αιματολογικών εργαστηριακών αναλύσεων
- ❑ Επανάληψη ανθρωπομετρικών μετρήσεων (καταγραφή βάρους και σύστασης σώματος-BIA)
- ❑ Επαναξιολόγηση λειτουργικής κατάστασης (ECOG-PS, TUG, GS, HGS, SPPB)

## 2.7. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

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

## 3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

### 3.1. ΓΕΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ

Τα αριθμητικά βασικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων (n=19) όπως ηλικία, ανθρωπομετρικά στοιχεία, λειτουργικοί και βιοχημικοί δείκτες καταγράφηκαν κατά την έναρξη της μελέτης και

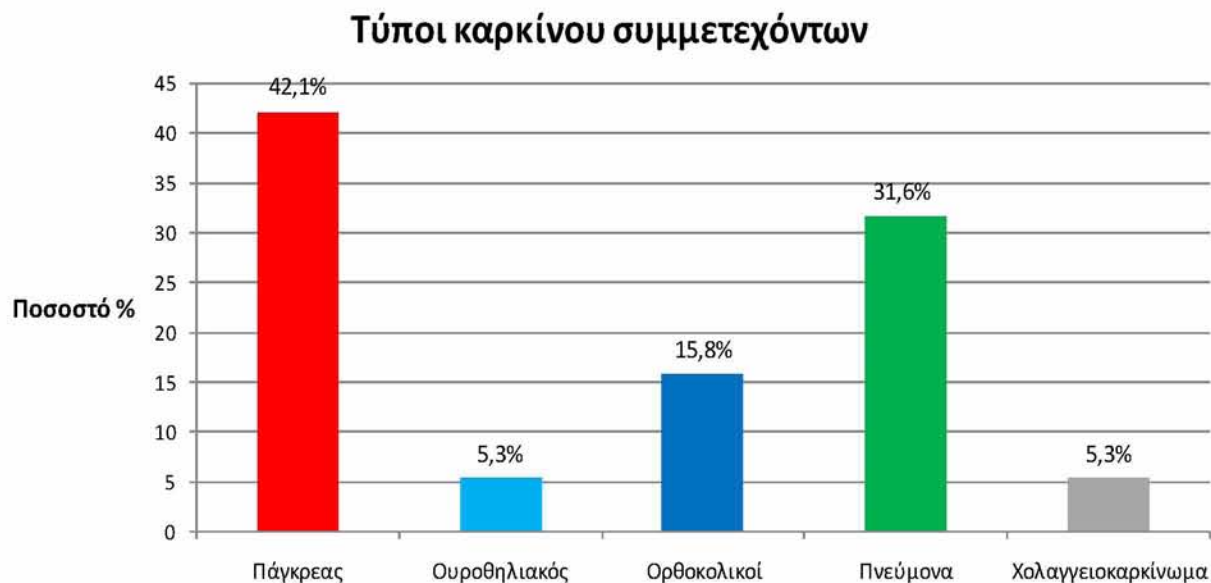
παρουσιάζονται ως μέσες τιμές και  $\pm$ τυπικές αποκλίσεις. Όπως απεικονίζεται στον Πίνακα 1, η μέση ηλικία των ασθενών είναι 73,5 $\pm$ 8 χρόνια και ο μέσος ΔΜΣ βρίσκεται εντός φυσιολογικών ορίων.

**Πίνακας 1. Βασικά χαρακτηριστικά δείγματος**

	Mean value	Minimum	Maximum	SD
Age (years)	73.5	48	83	8
Weight (kg)	64,9	40,7	84,5	12,3
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23,4	14,9	30,6	4,4
ESAS Score	26,5	3	66	17,3
HGS (kg)	26,2	12,8	43,3	7,5
Gait Speed 4m (m/s)	0,45	1,5	0,98	0,29
TUG test (sec)	13	7,97	23,97	3,8
BIA FFM (kg)	47,1	33	70,4	9,1
Albumin (g/L)	40,8	29,5	47,4	4,8
CRP (mg/L)	41	5,2	118	38,8

Παράλληλα, ο συχνότερα εμφανιζόμενος τύπος καρκίνου του δείγματός μας είναι ο παγκρεατικός καρκίνος (42,1%) με τους καρκίνους των πνευμόνων (31,6%) και του παχέος εντέρου να ακολουθούν (15,8%) (Γράφημα 1).

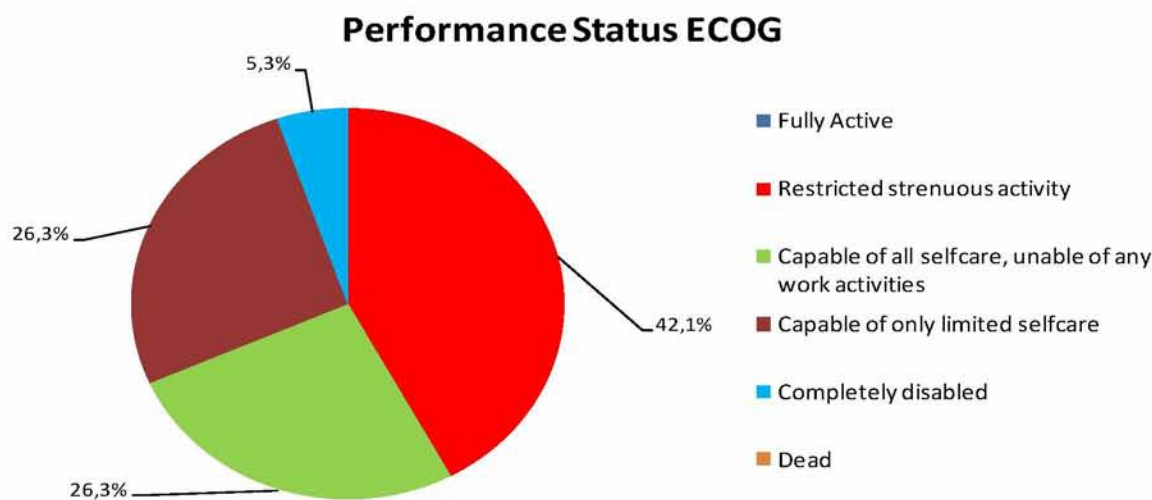
Γράφημα 2. Ποσοστά ασθενών ανάλογα με την καρκινική εστία.



### 3.2. ΕΡΓΑΛΕΙΑ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ

Η λειτουργικότητα του συνόλου του δείγματος αξιολογήθηκε σύμφωνα με το ECOG-PG Scale και τους αντικειμενικούς δείκτες αξιολόγησης της λειτουργικής κατάστασης HGS, TUG και GS.

Γράφημα 3. Αξιολόγηση λειτουργικής κατάστασης σύμφωνα με την κλίμακα ECOG-PG.



Σύμφωνα με το **Γράφημα 3**, η λειτουργικότητα των ασθενών σύμφωνα με το ECOG scale ποικίλει κατά την έναρξη της θεραπείας, με το μεγαλύτερο ποσοστό να εμφανίζει περιορισμούς στην εκτέλεση έντονων δραστηριοτήτων (42,1%), ένα 26% να είναι ικανό για κάθε είδους αυτοσυντήρηση

και φροντίδα αλλά όχι ικανό για την εκτέλεση διαφόρων εργασιών, ένα 26% να μην είναι σε θέση να αυτοσυντηρηθεί πλήρως και τέλος ένα 5,3% να εξαρτάται από τρίτους για την συντήρησή του.

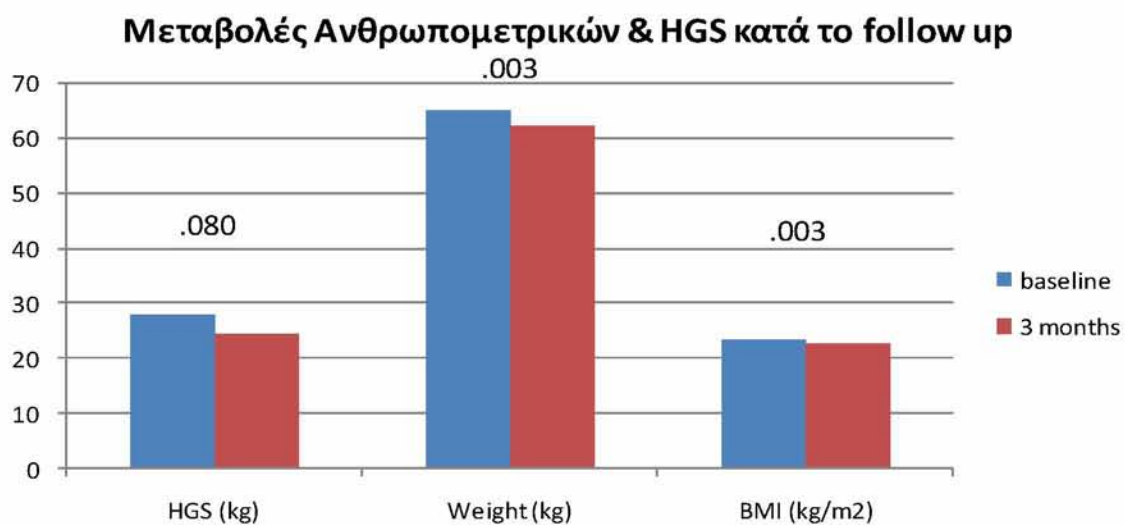
Κατά την 3μηνη επαναξιολόγηση του συνόλου των αντικειμενικών μετρήσεων λειτουργικότητας και των ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών, εντοπίστηκε στατιστική μείωση στο μέσο βάρος και κατ' επέκταση στο ΔΜΣ των συμμετεχόντων, σε σχέση με την έναρξη της θεραπείας ( $p = .003$  και  $p = .003$  αντίστοιχα). Οι υπόλοιποι δείκτες δεν παρουσίασαν σημαντικές μεταβολές, με εξαίρεση την χειροδυναμομέτρηση η οποία παρουσίασε μια αξιοσημείωτη μείωση, η οποία όμως δεν άγγιξε τα όρια της στατιστικής σημαντικότητας ( $p = .080$ ).

**Πίνακας 2. Μεταβολές κατά την διάρκεια της 3μηνης θεραπείας στα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά και τους λειτουργικούς δείκτες των ασθενών.**

	Baseline (mean $\pm$ SD)	3m follow up (mean $\pm$ SD)	P Value
HGS (kg)	27,9 $\pm$ 7,8	24,5 $\pm$ 8,8	.080
GS 4m (m/sec)	1,09 $\pm$ 0,3	0,96 $\pm$ 0,4	.195
TUG (sec)	13,1 $\pm$ 5	15,4 $\pm$ 11	.448
ESAS score	25,7 $\pm$ 18,8	28,8 $\pm$ 18,2	.617
Weight	65,2 $\pm$ 12,5	62,5 $\pm$ 12,4	.003
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23,7 $\pm$ 4,6	22,7 $\pm$ 4,6	.003
FFM (kg)	47,6 $\pm$ 7,9	48,5 $\pm$ 8,3	.366
SPPB	8,6 $\pm$ 2	8,6 $\pm$ 3,3	.999

Οι σημαντικότερες αλλαγές στις μετρούμενες μεταβλητές κατά την διάρκεια της τρίμηνης χημειοθεραπείας των συμμετεχόντων απεικονίζονται γραφικά στο **Γράφημα 4**.

Γράφημα 4. Σύγκριση ανθρωπομετρικών στοιχείων και HGS σε χρόνο έναρξης και 3μηνης επαναξιολόγησης αντίστοιχα.



### 3.3. ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ, ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΙΚΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ ΚΑΙ ΕΠΙΠΤΩΣΕΩΝ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Πίνακας 3. Επίδραση της λειτουργικής κατάστασης στην ανοχή στη δόση του αντινεοπλασματικού σχήματος.

	Dose Reduction (mean±SD)	No Dose Reduction (mean±SD)	P Value
HGS (kg)	28,1±7,8	25,7±7	.499
GS 4m (m/sec)	1,08±0,21	0,96±0,35	.439
TUG (sec)	11,9±3,7	13,9±4,4	.370
ESAS score	30,1±18,1	23,3±17,9	.437
Weight	64,2±16,3	66,9±8,5	.674
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23,8±5,9	23,3±3,4	.852
FFM (kg)	45,2±9,5	50,2±9,2	.283
SPPB	8,6±2,5	9±1,5	.822

Η επίδραση των αξιολογούμενων μεταβλητών στην ανοχή των ασθενών στην χημειοθεραπεία παρουσιάζεται στον Πίνακα 3, χωρίς να παρατηρείται κάποια στατιστική διαφορά στις μέσες τιμές των λειτουργικών test και των ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών μεταξύ των ασθενών που χρειάστηκε να μειώσουν και αυτούς που δεν χρειάστηκε να μειώσουν την δοσολογία της χορηγούμενης θεραπείας.

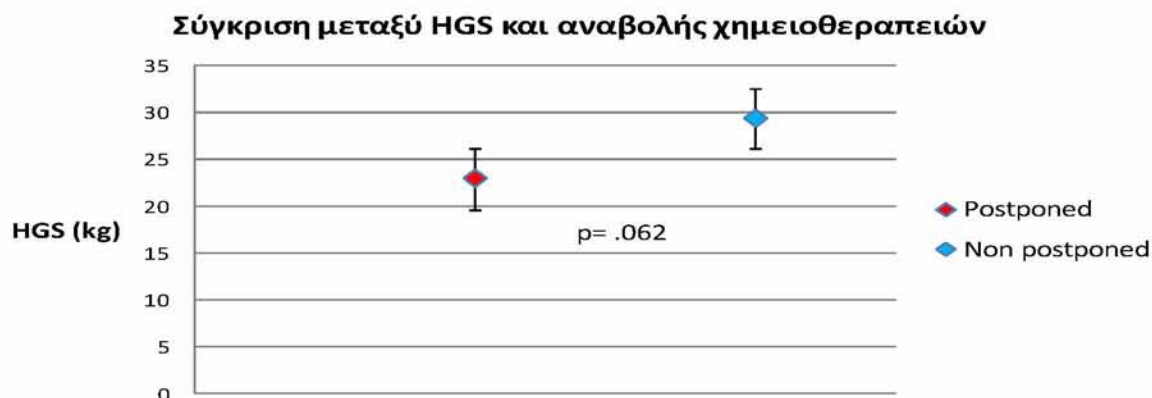
**Πίνακας 4. Επίδραση της λειτουργικής κατάστασης στην ανοχή στη χορηγούμενη θεραπεία.**

	Postponed Therapies (mean±SD)	No Postponed Therapies (mean±SD)	P Value
HGS (kg)	22,9±4,4	29,4±7,8	.062
GS 4m (m/sec)	0,97±0,26	1,05±0,32	.612
TUG (sec)	12,8±3,6	13,1±4,6	.898
ESAS score	32,2±18,5	23,1±17,3	.306
Weight	59,6±14,7	69,4±10,1	.113
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22,1±5,5	24,5±4	.310
FFM (kg)	43±7,4	50,7±9,7	.096
SPPB	8,8±1,9	9±2	.893

Παράλληλα, όπως φαίνεται και στον **Πίνακα 4**, δεν παρουσιάστηκε κάποια στατιστικά σημαντική επίδραση των λειτουργικών δεικτών και των ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών στην αναβολή των χορηγούμενων θεραπειών. Αξίζει να σημειωθεί πως οι ασθενείς που είχαν υψηλότερη δύναμη χειρός και άλιπη μάζα σώματος εμφάνισαν λιγότερες πιθανότητες να αναβάλλουν τις χορηγούμενες θεραπείες, με διαφορές στις μέσες τιμές που πλησιάζανε την στατιστική σημαντικότητα ( $p = .062$  και  $p = .096$ ).



Γράφημα 5. Συσχέτιση HGS με την αναβολή ή όχι του θεραπευτικού σχήματος.



Όπως αναφέρθηκε και στον Πίνακα 4, οι ασθενείς που δεν αναγκάστηκαν να αναβάλουν κάποια θεραπεία σημείωσαν μεγαλύτερη μέση δύναμη χειρός, σε σχέση με τους ασθενείς που χρειάστηκε να αναβάλλουν κάποιες θεραπείες, με την διαφορά να πλησιάζει αλλά όχι να αγγίζει τα όρια της στατιστικής σημαντικότητας ( $p = .062$ ) (Γράφημα 5). Ομοίως, οι ασθενείς που δεν αναγκάστηκαν να αναβάλουν κάποια θεραπεία σημείωσαν μεγαλύτερη μέση άλιπη μάζα σώματος, σε σχέση με τους ασθενείς που χρειάστηκε να αναβάλλουν κάποιες θεραπείες, με την διαφορά να πλησιάζει αλλά όχι να αγγίζει τα όρια της στατιστικής σημαντικότητας ( $p = .096$ ) (Γράφημα 6).

Γράφημα 6. Συσχέτιση FFM με την αναβολή ή όχι του θεραπευτικού σχήματος

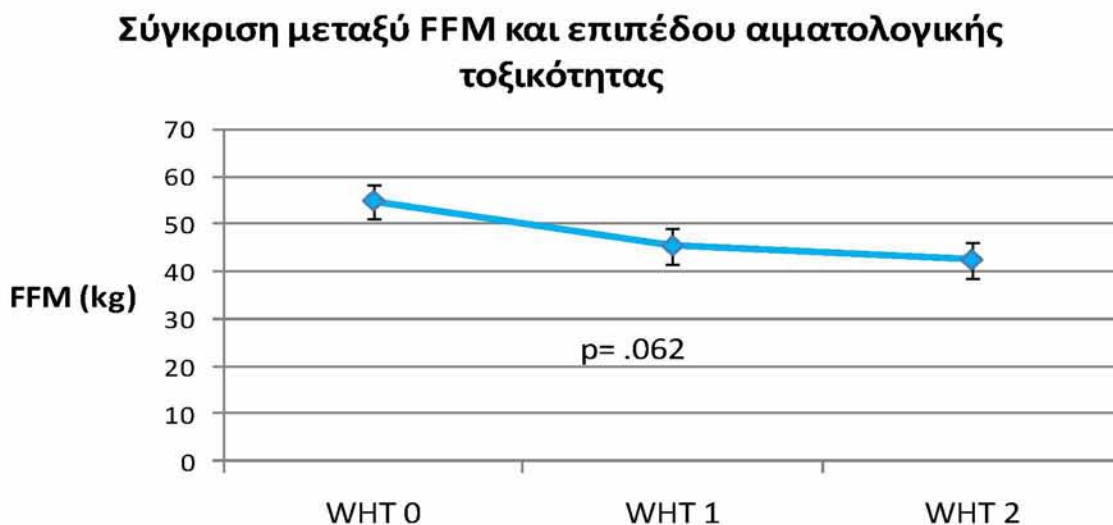


**Πίνακας 5. Επίδραση της λειτουργικής κατάστασης στην αιματολογική τοξικότητα στην θεραπεία.**

	Worse Hematologic Toxicity 0 (mean±SD)	Worse Hematologic Toxicity 1 (mean±SD)	Worse Hematologic Toxicity 2 (mean±SD)	P Value
HGS (kg)	29,6±8,8	26,3±7,6	24,4±4,9	.517
GS 4m (m/sec)	0,91±0,38	1±0,16	1,1±0,35	.531
TUG (sec)	14,9±5,8	12,1±1,4	12±4,6	.483
ESAS score	26,5±18,4	26±15,8	28±23,4	.983
Weight	72,9±9,2	62,1±10,4	61,6±17,2	.237
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24,4±2,8	22,9±5,2	23,4±6,3	.862
FFM (kg)	54,8±10,2	45,4±6,2	42,5±8,5	.062
SPPB	8±1	10±1	8,5±3,5	.442

Σύμφωνα με την ανάλυση των αποτελεσμάτων, δεν παρουσιάστηκε κάποια στατιστικά σημαντική επίδραση των λειτουργικών δεικτών και των ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών του δείγματος στην αιματολογική τοξικότητα των χορηγούμενων θεραπειών. Αξίζει να σημειωθεί πως οι ασθενείς που είχαν υψηλότερη άλιπη μάζα σώματος εμφάνισαν λιγότερες πιθανότητες να αναπτύξουν αιματολογική τοξικότητα στην θεραπεία, με διαφορές στις μέσες τιμές που πλησιάζανε την στατιστική σημαντικότητα ( $p = .062$ ). Τέλος, κανείς από τους συμμετέχοντες δεν κατέγραψε αιματολογική τοξικότητα 3<sup>ου</sup> και 4<sup>ου</sup> βαθμού.

Γράφημα 7. Σύσχετιση FFM και επιπέδου αιματολογικής τοξικότητας (WHT).



Στο παραπάνω γράφημα οι ασθενείς που εμφάνισαν υψηλότερους βαθμούς αιματολογικής τοξικότητας κατέγραψαν χαμηλότερη μέση άλιπη μάζα σώματος, σε σχέση με τους ασθενείς που σημείωσαν χαμηλότερους βαθμούς ή καθόλου αιματολογική τοξικότητα, με τις διαφορές να πλησιάζουν αλλά όχι να αγγίζουν τα όρια της στατιστικής σημαντικότητας ( $p = .062$ ).

Παράλληλα, από την ανάλυση των αποτελεσμάτων των μετρήσεων σε σύγκριση με την εμφάνιση μη-αιματολογική τοξικότητας της θεραπείας δεν παρουσιάστηκε κάποια στατιστικά σημαντική επίδραση των λειτουργικών δεικτών και των ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών σε αυτή. Κανένας από τους συμμετέχοντες δεν κατέγραψε μη-αιματολογική τοξικότητα 4<sup>ου</sup> βαθμού.

**Πίνακας 6. Επίδραση της λειτουργικής κατάστασης στη μη-αιματολογική τοξικότητα στην θεραπεία.**

	Worse Nonhematologic Toxicity 0 (mean±SD)	Worse Nonhematologic Toxicity 1 (mean±SD)	Worse Nonhematologic Toxicity 2 (mean±SD)	Worse Nonhematologic Toxicity 3 (mean±SD)	P Value
HGS (kg)	28,5±6	24,2±9,9	26,4±7,8	30,9±5,5	.788
GS 4m (m/sec)	1,04±0,12	0,78±0,28	1,11±0,30	0,81	.352
TUG (sec)	11,3±0,4	16,1±6,7	12,2±3,5	15	.485
ESAS score	22±17,6	38±21,9	25,6±18,3	22,5±17,6	.708
Weight	59,3±15,5	62,4±7,7	67,9±14,2	68±10,5	.758
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	19,3±3,1	23,2±3,1	24,7±4,9	24,8±6,6	.396
FFM (kg)	52,4±15,7	43,7±6,1	47,2±9,6	49,1±0,1	.755
SPPB	10±1,4	8±1,4	8,7±2,2	8,8±1,8	.608

**Πίνακας 7. Συσχετίσεις μεταξύ λειτουργικών και ανθρωπομετρικών παραμέτρων και επιβίωσης των συμμετεχόντων.**

	Overall Survival (months)	Overall Survival (months)
	p value	r value
HGS (kg)	.756	.084
GS 4m (m/sec)	.180	.396
TUG (sec)	.352	-.281
ESAS score	.172	-.359
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	.645	-.125
FFM (kg)	.406	-.223
SPPB	.191	.515

Εξετάζοντας την ολική επιβίωση του δείγματος, σύμφωνα με τον δείκτη συνάφειας Pearson's r δεν καταγράφηκαν κάποιες στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ των αξιολογούμενων μεταβλητών και της επιβίωσης σε μήνες των συμμετεχόντων.

**Πίνακας 8. Επίδραση της λειτουργικής και διατροφικής κατάστασης των ασθενών στην έκβαση της νόσου.**

	Progressive Disease (mean±SD)	Partial Response (mean±SD)	P Value
HGS (kg)	29,1±5,8	27,1±7,9	.690
GS 4m (m/sec)	1,15±0,57	1,02±0,25	.584
TUG (sec)	13,9±6,6	12,7±4,2	.742
ESAS score	24±14,1	25,5±16,8	.888
Weight	69,5±7,7	66,8±12,9	.745
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24,9±4,8	24,7±4,4	.939
FFM (kg)	48,7±5,5	47,1±8,4	.759
SPPB	6	9,2±1,4	.120

Τέλος, σύμφωνα με την διενέργεια του t test ανεξαρτήτων δειγμάτων δεν παρουσιάστηκαν κάποιες στατιστικά σημαντικές διαφορές στις μέσες τιμές των λειτουργικών δεικτών και των ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών των ασθενών που ανταποκρίθηκαν και αυτών που δεν ανταποκρίθηκαν στην χορηγούμενη θεραπεία ( $p > .05$ ).

#### **4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ**

Η δυσθρεψία με τη μορφή του υποσιτισμού, είναι πολύ συχνή στους ογκολογικούς ασθενείς και προκαλεί μετρήσιμα αποτελέσματα τόσο στη δομή του σώματος και των ιστών, όσο και στη λειτουργική κατάσταση του ατόμου ενώ επιπλέον σχετίζεται με δυσμενείς κλινικές εκβάσεις (1). Η λειτουργική κατάσταση των ασθενών που υποβάλλονται σε συστηματική χημειοθεραπεία, αποτελεί προγνωστικό παράγοντα επιβίωσης, καθώς και σημαντικό προβλεπτικό παράγοντα για την απάντηση στη θεραπεία και την εμφάνιση τοξικότητας. Παρόλα αυτά η αντικειμενική αξιολόγηση της λειτουργικής κατάστασης των ασθενών κατά την διάρκεια της θεραπείας δεν έχει καθιερωθεί στην

κλινική πράξη ενώ επί του παρόντος, υπάρχει περιορισμένος αριθμός σχετικών μελετών και αφορούν κυρίως γηριατρικό πληθυσμό (129,145).

Στην παρούσα μελέτη, πραγματοποιήθηκε εκτίμηση και καταγραφή της λειτουργικής κατάστασης 19 ογκολογικών ασθενών, που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία και η διερεύνηση της πιθανής επίδρασης αυτής στην έκβαση και αποτελεσματικότητά αλλά και κλινικές συνέπειες της θεραπείας. Τα tests αντικειμενικής αξιολόγησης της λειτουργικής κατάστασης περιλάμβαναν τα HGS, TUG, GS και SPPB καθώς και καταγραφή κατά ECOG-PS κλίμακα. Παράλληλα, καταγράφηκε το βάρος, η FFM και ο BMI για την παρακολούθηση των μεταβολών τους κατά την εξέλιξη της θεραπείας αλλά και αξιολόγησή τους σε σχέση με την ανταπόκριση στη θεραπεία.

Το σύνολο των ασθενών που μελετήθηκαν εντάσσεται ηλικιακά στον γηριατρικό πληθυσμό με μέση ηλικία 73,5 έτη, με κυρίαρχους τύπους καρκίνου τον παγκρεατικό καρκίνο (42,1%) και τον καρκίνο των πνευμόνων (31,6%).

Συνολικά φαίνεται ότι η χημειοθεραπεία επηρεάζει στατιστικά σημαντικά το βάρος των ασθενών και αντίστοιχα όπως είναι αναμενόμενο και τον BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) ( $p < 0.05$ ), ενώ παράλληλα παρατηρείται αξιοσημείωτη πτώση της λειτουργικότητας από το HGS test χωρίς όμως αυτή να είναι στατιστικά σημαντική. Σύμφωνα με πλήθος μελετών, σε ογκολογικούς ασθενείς, παρατηρείται απώλεια βάρους τόσο πριν, λόγω των απαιτήσεων του όγκου, όσο και κατά τη διάρκεια της εφαρμογής αντινεοπλασματικού σχήματος, λόγω των αρνητικών επιδράσεων του τελευταίου (29,33-34,54). Στη μελέτη των Cosway et al., μελετήθηκαν 114 ασθενείς με καρκίνο κεφαλής/λαιμού που ακολουθούσαν χημειοθεραπευτικό σχήμα και καταγράφηκε στατιστικά σημαντική πτώση στο βάρος ασθενών ( $p < 0.003$ ) σε χρόνο 3, 6 και 12 μηνών. Παράλληλα όμως δεν φάνηκε να υπάρχουν μεταβολές στην δύναμη χειρός των ασθενών αυτών (HGS,  $p < 0.126$ ) (154). Στη μελέτη μας, το HGS φαίνεται να τείνει να επηρεάζεται στατιστικά ( $p < 0.080$ ) όμως το δείγμα ήταν αρκετά μικρό ( $n: 19$ ) για να εξαχθούν σαφή συμπεράσματα.

Εξετάζοντας το θεραπευτικό σχήμα, σύμφωνα με τα αποτελέσματα των Puts et al, οι ασθενείς που εμφανίζουν αυξημένη τοξικότητα αναγκάζονται να λαμβάνουν παρατεταμένη θεραπεία, πιθανό λόγω της μείωσης ή της αναβολής της θεραπείας. Πρόσθετα, μειωμένη δύναμη χειρός (HGS) φαίνεται να σχετίζεται ισχυρά ( $p < 0.018$ ) με την αυξημένη τοξικότητα της χημειοθεραπείας στους ασθενείς (155). Σύμφωνα με τα αποτελέσματά μας όμως το HGS, παρότι πλησιάζει, δεν αποτελεί στατιστικά σημαντικό δείκτη αναβολής της θεραπείας ( $p = 0.062$ ), πιθανό λόγω του μικρού δείγματος.

Παράλληλα, αρκετές μελέτες υποστηρίζουν ότι η χαμηλή FFM συνδέεται με την αυξημένη τοξικότητα σχετιζόμενη με τη δόση του χημειοθεραπευτικού σχήματος και ότι η σαρκοπενία μπορεί

να αποτελέσει προγνωστικό δείκτη εμφάνισης αυτής (114,156-157). Παρόλα αυτά, στην παρούσα μελέτη δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα κατά τη σύγκριση FFM και dose reduction κατά τη χημειοθεραπεία. Αντίθετα, τα ευρήματά μας οδηγούν στην ανάγκη για περαιτέρω διερεύνηση πιθανής συσχέτισης της FFM με την αναβολή της θεραπείας ( $p=0.096$ ) και την αιματολογική τοξικότητα σε μεγαλύτερο δείγμα.

Κατά Sato et al., η σαρκοπενία όσο και η χαμηλή λειτουργική κατάσταση συνδέονται αρνητικά με την γενική επιβίωση, τις μετεγχειρητικές επιπλοκές, την παραμονή στο νοσοκομείο και την απόκριση στην θεραπεία ογκολογικών ασθενών (133). Παράλληλα, οι Soubeyran et al. καταλήγουν ότι, χαμηλή απόδοση στην GS μέθοδο σχετίζεται άμεσα με την κακή διατροφική κατάσταση και την διαταραγμένη κινητικότητα, παράγοντες οι οποίοι με τη σειρά τους συνδέονται στενά με αυξημένη τοξικότητα από τη θεραπεία αλλά και αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας (147). Αντίθετα, κατά τους Hsu et al., όπου χρησιμοποιήθηκαν συνολικά οι μέθοδοι HGS, GS και TUG, δεν υπήρξε συσχέτιση με την τοξικότητα της χημειοθεραπείας και της διαταραγμένης λειτουργικότητας (148).

Όσον αφορά τη συνολική επιβίωση, οι Kilgour et al. καταλήγουν ότι το HGS σχετίζεται άμεσα τόσο με την πρόγνωση της επιβίωσης καρκινοπαθών ασθενών προχωρημένου σταδίου, αλλά επίσης εμφανίζει στενή συσχέτιση με άλλους σημαντικούς δείκτες που αναφέρονται στη σύσταση σώματος, στη λειτουργική κατάσταση και την ποιότητα ζωής. Παράλληλα, αρκετές μελέτες υποστηρίζουν ότι ένα καλό σκορ ( $>0,8m/s$ ) στο GS test σχετίζεται ισχυρά με τον μειωμένο κίνδυνο θνησιμότητας και καλύτερη πρόγνωση της γενικής επιβίωσης του ασθενούς (137). Τέλος, σύμφωνα με τη μελέτη των Brown et al., ασθενείς με υψηλότερα επίπεδα λειτουργικής κατάστασης κατά το SPPB test, εμφανίζουν μικρότερη πιθανότητα πρόωρου θανάτου από καρκίνο. Στην ίδια μελέτη μάλιστα φάνηκε πως για κάθε 1 μονάδα αύξησης στο σκορ του SPPB εμφανίζεται 12% μείωση στη θνησιμότητα των ασθενών (15).

Επανερχόμενοι στην παρούσα μελέτη, με εξαίρεση την FFM και το HGS, κανένας από τους υπόλοιπους δείκτες που εξετάστηκαν δεν φάνηκε να επηρεάζεται ή να επιδρά στην τοξικότητα της θεραπείας, ενώ συνολικά κανένας δείκτης δεν φάνηκε να σχετίζεται με την συνολική επιβίωση του δείγματος. Βάσει της ποικιλίας των αποτελεσμάτων στην προαναφερθείσα βιβλιογραφία θεωρείται βάσιμη η ανάγκη για περαιτέρω εξέταση των δεικτών αυτών σε μεγαλύτερο δείγμα.

## **5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

Είναι πλέον ξεκάθαρο πως ένα αρκετά μεγάλο ποσοστό των ασθενών με καρκίνο εμφανίζει δυσθρεψία, ήδη κατά τη διάγνωση της νόσου. Το γεγονός αυτό, εκτός από τις μεταβολικές διαταραχές της καρκινικής καχεξίας και την παρουσία φλεγμονής, φαίνεται να επηρεάζει και την λειτουργική



κατάσταση των ασθενών αυτών, η οποία μελέτες έχουν δείξει πως σχετίζεται με την επιβίωσή τους. Συνεπώς, η αντικειμενική αξιολόγηση της λειτουργικής κατάστασης των ασθενών με νεοπλασίες κρίνεται απαραίτητη και θα έπρεπε να συμπεριλαμβάνεται στον έλεγχο ρουτίνας των ασθενών αυτών, προκειμένου να αναγνωρίζεται έγκαιρα η μειωμένη λειτουργική κατάσταση και οι συνέπειες αυτής στην έκβαση της θεραπείας.

Παρότι στην τρέχουσα μελέτη δεν βρέθηκαν ακόμη στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα τις επίδρασης των αντικειμενικών δεικτών λειτουργικής κατάστασης (HGS, GS, TUG, SPPB) προς την τοξικότητα που προκαλεί το θεραπευτικό σχήμα ή και την ολική επιβίωση ογκολογικών ασθενών, η μέχρι σήμερα βιβλιογραφία ενθαρρύνει τη συνέχεια αυτής σε μεγαλύτερο δείγμα, με ενδεχομένως και μεγαλύτερο ηλικιακό εύρος του δείγματος αυτού. Σημαντικό πλεονέκτημα της μεθοδολογίας μας είναι η ταυτόχρονη εξέταση διαφορετικών δεικτών για την καθολική εξέταση της λειτουργικότητας των ασθενών με καρκίνο.

Εν κατακλείδι, χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή στην επιλογή της κατάλληλης μεθόδου αξιολόγησης της λειτουργικής κατάστασης, και η τεκμηρίωση για το ποια από αυτές τις μεθόδους μπορεί να αξιολογήσει ακριβέστερα την λειτουργική κατάσταση των ασθενών και να προβλέψει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας και το προσδόκιμο ζωής. Επιπρόσθετα, σχεδιασμός μελετών με στόχο να διερευνηθεί η επίδραση, της υποστήριξης θρέψης αλλά και βελτίωσης της λειτουργικής κατάστασης των ογκολογικών ασθενών με ειδικά προγράμματα άσκησης, στην έκβαση της νόσου και την επιβίωση, προβλέπεται να δώσει αξιολογικά αποτελέσματα στο μέλλον.

## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Stratton, RJ, Green CJ, et al. Disease Related Malnutrition: An Evidence Based Approach to treatment. London, CABI Publishing; 2003.
2. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol* 2011; 12: 489–495.
3. Mondello P et al. Cancer cachexia syndrome: pathogenesis, diagnosis, and new therapeutic options. *Nutr Cancer* 2015; 67(1): 12-26.
4. Laviano A, Meguid MM, Inui A, Muscaritoli M, Rossi-Fanelli F. Therapy insight: cancer anorexia-cachexia syndrome—when all you can eat is yourself. *Nat Clin Pract Oncol* 2005; 2: 158–165.
5. Stephens NA, Gray C, MacDonald AJ, et al. Sexual dimorphism modulates the impact of cancer cachexia on lower limb muscle mass and function. *Clin Nutr* 2012; 31: 499–505.
6. Weber MA, Krakowski-Roosen H, Schröder L, et al. Morphology, metabolism, microcirculation, and strength of skeletal muscles in cancer-related cachexia. *Acta Oncol* 2009; 48: 116–124.
7. England R, Maddocks M, Manderson C, Wilcock A. Factors influencing exercise performance in thoracic cancer. *Respir Med* 2012; 106: 294–299.
8. Maddocks M, Wilcock A. Exploring physical activity level in patients with thoracic cancer: implications for use as an outcome measure. *Support Care Cancer* 2012; 20: 1113–1116.
9. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;5:649-655.
10. Extermann M, Hurria A. Comprehensive geriatric assessment for older patients with cancer. *Clin Oncol* 2007; 25: 1824–1831.
11. Fearon KCH, Argiles JM, Baracos VE, et al. Request for regulatory guidance for cancer cachexia intervention trials. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* 2015; 6: 272–274.
12. Norman K, Stobäus N, Smoliner C, et al. Determinants of hand grip strength, knee extension strength and functional status in cancer patients. *Clin Nutr* 2010; 29:586–591.

13. Kilgour RD, Vigano A, Trutschnigg B, et al. Handgrip strength predicts survival and is associated with markers of clinical and functional outcomes in advanced cancer patients. *Support Care Cancer* 2013;21:3261–3270.
14. Norman K, Stobaus N, Gonzalez MC, Schulzke JD, Pirlich M. Hand grip strength : Outcome predictor and marker of nutritional status. *Clin Nutr* 2011; 30(2): 135-142.
15. Brown JC, Harhay MO, Harhay MN. Physical function as a prognostic biomarker among cancer survivors. *Br J Canc* 2015; 112: 194–198.
16. World Health Organization, «WHO», Feb 2017, Fact Sheet.
17. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013.
18. Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J. Estimates of global cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer*. 2013; 132(5):1133-45.
19. Sobotka L. Basics in clinical nutrition. 4th ed. Galen; 2012.
20. Soeters PB, Reijven PL, van Bokhorst-de van der Schueren MA, et al. A rational approach to nutritional assessment. *Clin Nutr* 2008; 27: 706–716.
21. Argiles JM. Cancer-associated malnutrition. *Eur J of Oncol Nursing* 2005; 9:39–50.
22. Fearon KCH, Nutritional support in cancer. *Clinical Nutrition*, 2001; 20(1):187–190.
23. Tisdale MJ, Cancer anorexia and cachexia. *Nutrition* 2001; 17(5):438–442.
24. Mutlu EA, Mobarhan S. Nutrition in the care of the cancer patient. *Nutrition in Clinical Care* 2000; 3:3–23.
25. Del Fabbro E, Inui A, Strasser F. Cancer Cachexia. Pocket book for cancer supportive care. Springer Healthcare 2012.
26. von Haehling S, Anker SD. Cachexia as a major underestimated and unmet medical need: facts and numbers. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2010; 1:1–5.

27. Tan BHL and Fearon KCH, Cachexia: prevalence and impact in medicine. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008; 11(4):400-7.
28. Dewys WD et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Med* 1980; 69(4):491-97.
29. Gioulbasanis I, Baracos VE, et al. Baseline nutritional evaluation in metastatic lung cancer patients: Mini Nutritional Assessment versus weight loss history. *Ann Oncol* 2011; 22(4): 835-841.
30. American Dietetic Association (ADA). Identifying patients at risk: ADA's definitions for nutrition screening and nutrition assessment. Council on Practice (COP) Quality Management Committee. *J Am Diet Assoc* 94(8): 838-839.
31. Huhmann MB, Cunningham RS. Importance of nutritional screening in treatment of cancer-related weight loss. *Lancet Oncol* 2005; 6(5): 334-343.
32. Gonzalez MG, Pastore CA, Orlandi SP, Heymsfield SB, Obesity paradox in cancer: new insights provided by body composition *Am J Clin Nutr* 2014; 99(5):999-1005.
33. Fearon KC. The Sir David Cuthbertson Medal Lecture 1991. The mechanisms and treatment of weight loss in cancer. *Proc Nutr Soc* 1992;51:251-65.
34. Durham WJ, Dillon EL, Sheffield-Moore M. Inflammatory burden and amino acid metabolism in cancer cachexia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009;12:72-7.
35. Donohoe CL, Ryan AM, Reynolds JV. Cancer Cachexia: Mechanisms and Clinical Implications. *Gastroenterology Research and Practice* 2011; 2011:601434.
36. Tisdale MJ. Mechanisms of cancer cachexia. *Physiological Reviews* 2009; 89(2):381-410.
37. Wieland BM, Stewart GD, Skipworth RJE, et al. Is there a human homologue to the murine proteolysis-inducing factor? *Clinical Cancer Research* 2007; 13(17):4984-4992.
38. Watchorn TM, Waddell I, Dowidar N, Ross JA. Proteolysis-inducing factor regulates hepatic gene expression via the transcription factors NF-(kappa)B and STAT3. *The FASEB Journal* 2001; 15(3):562-564.
39. Islam-Ali B, Khan S, Price SA, Tisdale MJ. Modulation of adipocyte G-protein expression in cancer cachexia by a lipid-mobilizing factor (LMF) *British Journal of Cancer* 2001; 85(5):758-763.

40. Falconer JS, Fearon KCH, Plester CE, Ross JA, Carter DC. Cytokines, the acute-phase response, and resting energy expenditure in cachectic patients with pancreatic cancer. *Annals of Surgery* 1994;219(4):325–331.
41. Reeds PJ, Fjeld CR, Jahoor F. Do the differences between the amino acid compositions of acute-phase and muscle proteins have a bearing on nitrogen loss in traumatic states? *Journal of Nutrition* 1994;124(6):906–910.
42. Fearon KCH, Glass DJ and Guttridge DC. Cancer Cachexia: Mediators, Signaling, and Metabolic Pathways. *Cell Metabolism* , 2012; 16 (2): 153 – 166.
43. Grossberg AJ, Scarlett JM and Marks DL. Hypothalamic mechanisms in cachexia. *Physiol. Behav.*, 2010;100: 478–489.
44. Ramos EJB, Suzuki S, Marks D, Inui A, Asakawa A, Meguid MM. Cancer anorexia-cachexia syndrome: cytokines and neuropeptides. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 2004; 7(4):427–434.
45. Bosaeus I, Daneryd P, Svanberg E and Lundholm K. Dietary intake and resting energy expenditure in relation to weight loss in unselected cancer patients. *Int. J. Cancer* 2001; 93:380–383.
46. Zylicz Z, Schwantje O, Wagener DJ and Folgering HT. Metabolic response to enteral food in different phases of cancer cachexia in rats. *Oncology* 1990; 43:87–91.
47. Hyltander A, Drott C, Körner U, Sandström R and Lundholm K. Elevated energy expenditure in cancer patients with solid tumours. *Eur. J. Cancer* 1991; 27: 9–15.
48. Falconer JS, Fearon KCH, Plester CE, Ross JA and Carter DC. Cytokines, the acute-phase response, and resting energy expenditure in cachectic patients with pancreatic cancer. *Ann. Surg* 1994; 219:325–331.
49. Tsoi M, et al. Activation of thermogenesis in brown adipose tissue and dysregulated lipid metabolism associated with cancer cachexia in mice. *Cancer Res* 2012;72:4372–4382.
50. Fearon KCH and Preston T. Body composition in cancer cachexia. *Infusionstherapie*, 1990;17 (3):63–66.
51. Heymsfield SB, McManus CB. Tissue components of weight loss in cancer patients. A new method of study and preliminary observations. *Cancer* 1985; 55 (1):238–249.

52. Andreyev HJN, Norman AR, Cunningham D. Why do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancies? *Eur J Cancer* 1998; 34(4):503 – 509.
53. Aapro M, Arends J, Bozzetti F, Fearon KCH, Grunberg SM and Herrstedt J. Early recognition of malnutrition and cachexia in the cancer patient: a position paper of a European School of Oncology Task Force. *Annual Oncology* 2014; 25(8): 1492-1499.
54. Fearon KC, Voss AC, Hustead DS. Definition of cancer cachexia: effect of weight loss, reduced food intake, and systemic inflammation on functional status and prognosis. *Am J Clin Nutr* 2006; 83:1345–50.
55. Evans WJ, Morley JE, Argiles J, et al. Cachexia: a new definition. *Clin Nutr* 2008;27:793–9.
56. Laviano A, Meguid MM, Rossi-Fanelli F. Cancer anorexia: clinical implications, pathogenesis, and therapeutic strategies. *Lancet Oncol* 2003;4:686–94.
57. Stone P. The measurement, causes and effective management of cancer-related fatigue. *Int J Palliat Nurs* 2002; 8:120–8.
58. O’Gorman P, McMillan DC, McArdle CS. Longitudinal study of weight, appetite, performance status, and inflammation in advanced gastrointestinal cancer. *Nutrition and Cancer* 1999; 35(2):127–129.
59. Strasser F, Binswanger J, Cerny T, Kesselring A. Fighting a losing battle: eating-related distress of men with advanced cancer and their female partners. A mixed-methods study. *Palliat Med.* 2007; 21:129–37.
60. Raison CL, Miller AH. Depression in cancer: new developments regarding diagnosis and treatment. *Biol Psychiatry* 2003; 54:283–94.
61. Fouladi M, Körner U, Gunnebo L, Sixt-Ammlon P, Bosaeus I, Lundholm K. Daily physical-rest activities in relation to nutritional state, metabolism, and quality of life in cancer patients with progressive cachexia. *Clin Canc Res* 2007; 13(21):6379–6385.
62. Nyström PE. The systemic inflammatory response syndrome: definitions and aetiology. *J Antimicrob Chemother* 1998; 41(A): 1-7.

63. Mantovani A, Allavena P, Sica A and Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature* 2008; 454, 436-444.
64. Al Murri AM, Bartlett JM, Canney PA, Doughty JC, Wilson C, McMillan DC. Evaluation of an inflammation-based prognostic score (GPS) in patients with metastatic breast cancer. *Br J Cancer*. 2006; 94(2):227-30.
65. McMillan DC, The systemic inflammation-based Glasgow Prognostic Score: a decade of experience in patients with cancer. *Cancer Treat Rev* 2013; 39(5):534-40
66. McMillan DC, Watson WS, O’Gorman P, Preston T, Scott HR, McArdle CS. Albumin concentrations are primarily determined by the body cell mass and the systemic inflammatory response in cancer patients with weight loss. *Nutr Cancer* 2001; 39:210–213.
67. McMillan DC. Systemic inflammation, nutritional status and survival in patients with cancer. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care* 2009; 12(3):223–226.
68. Straub RH, Cutolo M, Buttgereit F, Pongratz G. Energy regulation and neuroendocrine-immune control in chronic inflammatory diseases. *J Intern Med*. 2010; 267:543–560.
69. Argilés JM, Busquets S, Toledo M, López-Soriano FJ. The role of cytokines in cancer cachexia. *Curr Opin Support Palliat Care* 2009; 3:263–268.
70. Deans DA, Tan BH, Wigmore SJ, Ross JA, de Beaux AC, Paterson-Brown S, Fearon KC. The influence of systemic inflammation, dietary intake and stage of disease on rate of weight loss in patients with gastro-oesophageal cancer. *Br J Cancer* 2009; 100:63–69.
71. Fearon KC, Barber MD, Falconer JS, McMillan DC, Ross JA, Preston T. Pancreatic cancer as a model: inflammatory mediators, acute-phase response, and cancer cachexia. *World J Surg* 1999; 23:584–588.
72. Pepys MB, Hirschfield GM, Tennent GA, Gallimore JR, Kahan MC, Bellotti V, Hawkins PN, Myers RM, Smith MD, Polara A, et al. Targeting C-reactive protein for the treatment of cardiovascular disease. *Nature* 2006; 440:1217–1221.
73. Staal-van den Brekel AJ, Dentener MA, Schols AM, Buurman WA, Wouters EF. Increased resting energy expenditure and weight loss are related to a systemic inflammatory response in lung cancer patients. *J Clin Oncol* 1995; 13:2600–2605.

74. O'Gorman P, McMillan DC, McArdle CS. Impact of weight loss, appetite, and the inflammatory response on quality of life in gastrointestinal cancer patients. *Nutr Cancer* 1998; 32:76–80.
75. Barber MD, Ross JA, Fearon KC. Changes in nutritional, functional, and inflammatory markers in advanced pancreatic cancer. *Nutr Cancer* 1999; 35:106–110.
76. Reeds PJ, Fjeld CR, Jahoor F. Do the differences between the amino acid compositions of acute-phase and muscle proteins have a bearing on nitrogen loss in traumatic states? *J Nutr* 1994; 124:906–910.
77. Ansar W, Ghosh S. *Immunol Res* 2013; 56: 131.
78. Nikiteas NI, Tzanakis N, Gazouli M, et al. Serum IL-6, TNF $\alpha$  and CRP levels in Greek colorectal cancer patients: Prognostic implications. *World J Gastroenterol* 2005; 11(11): 1639-1643.
79. O'Hanlon DM, Lynch J, Cormican M and Given HF. The acute phase response in breast carcinoma. *Anticancer Res* 2002; 22(2B): 1289-1293.
80. Alexandrakis MG, Passam FH, Moschandrea IA, et al. Levels of serum cytokines and acute phase proteins in patients with essential and cancer-related thrombocytosis. *Am J Clin Oncol* 2003; 26(2): 135-140.
81. Jabs WJ, Busse M, Krüger S, Jocham D, Steinhoff J, Doehn C. Expression of C-reactive protein by renal cell carcinomas and unaffected surrounding renal tissue. *Kidney Int* 2005; 68(5): 2103-2110.
82. Wigmore SJ, Fearon KC, Sangster K, Maingay JP, Garden OJ, Ross JA. Cytokine regulation of constitutive production of interleukin-8 and -6 by human pancreatic cancer cell lines and serum cytokine concentrations in patients with pancreatic cancer. *Int J Oncol* 2002; 21(4): 881-886.
83. Bruera E, Kuehn N, Miller M et al. The Edmonton Symptom Assessment System (ESAS): a simple method for the assessment of palliative care patients. *J Palliat Care* 1991;7(2):6–9
84. Chang V, Hwang S, Feuerman M. Validation of the Edmonton Symptom Assessment Scale. *Cancer* 2000; 88(9):2164–2171
85. Brechtel J, Murshed S, Homel P et al. Monitoring symptoms in patients with advanced illness in long-term care: a pilot study. *J Pain Symptom Manag* 2006; 32(2):168–174.
86. Selby D, Chakraborty A, Myers J, Saskin R, Mazzotta P, Gill A. *J Pall Med* 2011; 14(12): 1309-1316.



87. Maltoni M, Amadori D: Prognosis in advanced cancer. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2002; 16: 715-729.
88. Di Fiore F, Lecleire S, Pop D, et al. Baseline nutritional status is predictive of response to treatment and survival in patients treated by definitive chemoradiotherapy for a locally advanced esophageal cancer. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2557-2563.
89. Yeun JY, Kaysen GA. Factors influencing serum albumin in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 118-125.
90. Ballmer PE, Ochsenbein AF, Schutz-Hofmann S. Transcapillary escape rate of albumin positively correlates with plasma albumin concentration in acute but not in chronic inflammatory disease. *Metabolism* 1994; 43: 697-705.
91. Lis CG, Grutsch JF, Vashi PG, Lammersfeld CA. Is serum albumin an independent predictor of survival in patients with breast cancer? *J Parenter Enteral Nutr* 2003; 27: 10–15.
92. Edwards SW, *Biochemistry and Physiology of the Neutrophil*, Cambridge University Press, 1994.
93. Paesmans M, Sculier JP, Libert P, et al. Prognostic factors for survival in advanced non-small-cell lung cancer: univariate and multivariate analyses including recursive partitioning and amalgamation algorithms in 1,052 patients. The European Lung Cancer Working Party. *J Clin Oncol* 1995; 13:1221–1230.
94. Schmidt , Bastholt L, Geertsen P, et al. Elevated neutrophil and monocyte counts in peripheral blood are associated with poor survival in patients with metastatic melanoma: a prognostic model. *Br J Cancer* 2005; 93:273–278.
95. Cho H, Hur HW, Kim SW et al. *Cancer Immunol Immunother* 2009; 58: 15.
96. Sarraf KM, Belcher E, Raevsky E. Neutrophil/lymphocyte ratio and its association with survival after complete resection in non-small cell lung cancer. *J Thor and Cardio Surg* 2009; 137(2):425-428.
97. Jurk K, Kehrel BE. Platelets: Physiology and Biochemistry. *Semin Thromb Hemost* 2005; 31(4): 381-392
98. Daly ME. Determinants of Platelet Count in Humans. *Haematologica* 2011; 96:10-13
99. Honn KV, Tang DG, Crissman JD. *Cancer Metast Rev* 1992;11: 325.

100. Gay LJ, Felding-Habermann B. Platelets Alter Tumor Cell Attributes to Propel Metastasis: Programming in Transit. *Cancer Cell* 2011; 20(5): 553-554.
101. Cancer Research UK (2014). Cancer, the blood and circulation. [Online] Available from: <http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/what-is-cancer/body-systems-and-cancer/cancer-the-blood-and-circulation>.
102. Lissoni P, Brivio F, Fumagalli L, et al. Efficacy of cancer chemotherapy in relation to the pretreatment number of lymphocytes in patients with metastatic solid tumors. *Int J Biol Marker* 2004; 19:135-140.
103. Knight K, Wade S, Balducci L. Prevalence and outcomes of anemia in cancer: a systematic review of the literature. *Am J Med.* 2004;116(7A):11-26.
104. Caro JJ, Salas M, Ward A, et al. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: A systemic, quantitative review. *Cancer* 2001; 91:2214-2221.
105. Grogan M, Thomas GM, Melamed I, et al. The importance of hemoglobin levels during radiotherapy for carcinoma of the cervix. *Cancer* 1999; 86:1528-1536.
106. Dunst J, Kuhnt T, Strauss HG, et al. Anemia in cervical cancers: Impact on survival, patterns of relapse, and association with hypoxia and angiogenesis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56:778-787.
107. MacRae R, Shyr Y, Johnson D, et al. Declining hemoglobin during chemoradiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer is significant. *Radiother Oncol* 2002; 64:37-40.
108. Hansell DT, Davies JWL, Burns HJG. The effects on resting energy expenditure of different tumor types. *Cancer* 1986; 58:1739-1744.
109. Kern KA, Norton JA. Cancer cachexia. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1988; 12:286-298.
110. Falconer SJ, Fearon KCH, Plester CE, et al. Cytokines, the acute-phase response and resting energy expenditure in cachectic patients with pancreatic cancer. *Ann Surg* 1994; 219:325-331.
111. Demark-Wahnefried W, Peterson BL, Winer EP et al. Changes in Weight, Body composition, and Factors influencing Energy Balance among Premenopausal Breast Cancer patients receiving Adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2001; 19(9): 2381-2389.

112. Aoyagi T, Terracina KP, Raza A, Matsubara H, Takabe K. Cancer cachexia, mechanism and treatment. *World Journal of Gastrointestinal Oncology* 2015; 7(4):17-29.
113. Coronha AL, Camilo ME and Ravasco P. The relevance of body composition in cancer patients: what is the evidence? *Acta Med Port* 2011; 24(4): 769-78.
114. Prado CM, Lieffers JR, McCargar LJ, et al. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol* 2008; 9(7):629–635.
115. Moon HG, Ju YT, Jeong CY, et al. Visceral obesity may affect oncologic outcome in patients with colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008; 15(7):1918–1922.
116. Balentine CJ, Enriquez J, Fisher W, et al. Intra-abdominal fat predicts survival in pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg* 2010; 14(11):1832–1837.
117. Gonzalez MC, Pastore C, Orlandi SP and Heymsfield SB. Obesity paradox in cancer: new insights provided by body composition. *Am J Clin Nutr* 2014; 99:999–1005.
118. Ellis KJ. Human body composition: in vivo methods. *Physiol Rev* 2000; 80: 649-680.
119. Κατσώρη Α., Κουλεντιανού Μ., Γκουβέρου Μ. Παχυσαρκία και μέθοδοι μέτρησης σωματικού λίπους. *Επιστημονικά Χρονικά* 2015; 20(2): 120-132.
120. Mc Cargar L. New insights into body composition and health through imaging analysis. 2007 Ryley-Jeffs memorial lecture. *Can J Diet Pract Res* 2007; 68: 160-165.
121. Mallard J. Magnetic resonance imaging—the Aberdeen perspective on developments in the early years. *Phys Med Biol* 2006; 51: R45-R60.
122. Jebb SA, Elia M. Techniques for the measurement of body composition: a practical guide. *Int J Obes* 1993; 17:611-621.
123. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD et al. Bioelectrical impedance analysis--part I: review of principles and methods. Composition of the ESPEN Working Group. *Clin Nutr* 2004; 23: 1226-1243.
124. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gomez JM et al. Bioelectrical impedance analysis – part I: review of principles and methods. *Clin Nutr* 2004a; 23:1226–1243.

125. Janssen I, Heymsfield SB, Baumgartner RN, et al. Estimation of skeletal muscle mass by bioelectrical impedance analysis. *J Appl Physiol* 2000; 89:465–71.
126. Mourtzakis M, Prado CM, Lieffers JR, Reiman T, McCargar LJ, Baracos VE. A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care. *Appl Physiol Nutr Metab* 2008; 33(5): 997-1006.
127. Ihemelandu CU, McQuellon R, Shen P, Stewart JH, Votanopoulos K, Levine EA. Predicting postoperative morbidity following cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (CS+HIPEC) with preoperative FACT-C (Functional Assessment of Cancer Therapy) and patient-rated performance status. *Ann Surg Oncol*. 2013; 20:3519–26.
128. Cooper R, Kuh D, Hardy R. Mortality Review Group, on behalf of the FALCon and HALCyon study teams: Objectively measured physical capability levels and mortality: systematic review and meta-analysis. *The BMJ*. 2010; 341:c4467.
129. Bergman H, Ferrucci L, Guralnik J, et al. Frailty: an emerging research and clinical paradigm—issues and controversies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007; 62:731-7.
130. Guerra RS, Fonseca I, Pichel F, Restivo MT, Amaral TF. Handgrip strength cutoff values for undernutrition screening at hospital admission *E J C N* 2014;68:1315-1321.
131. Roberts HC, Denison HJ, Martin HJ, et al. A review of the measurement of grip strength in clinical and epidemiological studies: towards a standardised approach. *Age Ageing* 2011; 40 (4): 423-429.
132. Syddall H, Cooper C, Martin F, Briggs R, Aihie Sayer A. Is grip strength a useful single marker of frailty? *Age Ageing*. 2003; 32:650–6.
133. Sato T, Aoyama T, Hayashi T, et al. Impact of preoperative hand grip strength on morbidity following gastric cancer surgery. *Gastric Cancer* 2016;19: 1008.
134. Antoun S, Lanoy E, Iacovelli R, et al. Skeletal muscle density predicts prognosis in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with targeted therapies. *Cancer*. 2013;119(18):3377–84.
135. Englesbe MJ, Patel SP, He K, et al. Sarcopenia and mortality after liver transplantation. *J Am Coll Surg*. 2010; 211:271–278.

136. Cesari M, Kritchevsky SB, Penninx BW, et al. Prognostic value of usual gait speed in well-functioning older people –results from the Health, Aging and Body Composition Study. *J Amer Geriatr Soc* 2005; 53(10): 1675–1680.
137. Bohannon RW. Comfortable and maximum walking speed of adults aged 20-79 years: reference values and determinants. *Age Ageing*. 1997; 26(1):15-19.
138. Hall WJ. Update in geriatrics. *Ann Intern Med*. 2006;145(7):538-543
139. Huang WN, Perera S, Vanswearingen J, et al. Performance Measures Predict Onset of Activity of Daily Living Difficulty in Community-Dwelling Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2010; 58:844–852.
140. Abellan van Kan G, Rolland Y, Andrieu S, et al. Gait speed at usual pace as a predictor of adverse outcomes in community-dwelling older people: an International Academy on Nutrition and Aging (IANA) Task Force. *J Nutr Health Aging*. 2009; 13(10):881-889.
141. Studenski S, Perera S, Patel K et al. Gait speed and survival in older adults. *JAMA* 2011; 305(1):50-58.
142. Podsiadlo D, Richardson S. The Timed “Up & Go”: A Test of Basic Functional Mobility for Frail Elderly Persons. *Journal of the American Geriatrics Society* 1991; 39: 142–148.
143. Guideline for the prevention of falls in older persons. American Geriatrics Society, British Geriatrics Society, and American Academy of Orthopaedic Surgeons Panel on Falls Prevention. *J Am Geriatr Soc*. 2001; 49:664–672.
144. Nikolaus T, Bach M, Oster P, et al. Prospective value of self-report and performance-based tests of functional status for 18-month outcomes in elderly patients. *Aging (Milano)* 1996; 8:271–276.
145. Viccaro LJ, Perera S, Studenski SA. Is Timed Up and Go Better Than Gait Speed in Predicting Health, Function, and Falls in Older Adults? *J Am Geriatr Soc*. 2011; 59(5):887-892.
146. Bischoff HA, Stähelin HB, Monsch AU et al. Identifying a cut-off point for normal mobility: a comparison of the timed ‘up and go’ test in community-dwelling and institutionalised elderly women. *Age Ageing* 2003; 32 (3): 315-320.
147. Soubeyran P, Fonck M, Blanc-Bisson C, et al. Predictors of Early Death Risk in Older Patients Treated With First-Line Chemotherapy for Cancer. *J Clin Oncol*. 2012; 30(15):1829-34.

148. Hsu T, Chen R, Lin SCX, et al. Pilot of three objective markers of physical health and chemotherapy toxicity in older adults. *Curr Oncol*. 2015; 22(6):385-391.
149. Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol*. 1994; 49:85-94.
150. Pavasini R, Guralnik J, Brown JC, et al. Short Physical Performance Battery and all-cause mortality: systematic review and meta-analysis. *BMC Medicine*. 2016; 14:215.
151. Cesari M, Cerullo F, Zamboni V, et al. Functional Status and Mortality in Older Women With Gynecological Cancer. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2013; 68(9): 1129-1133.
152. Arnau A, Espauella J, Méndez T, et al. Lower limb function and 10-year survival in population aged 75 years and older. *Fam Pract* 2016; 33 (1): 10-16.
153. World Medical Association Declaration of Helsinki. Recommendations guiding physicians in biochemical research involving human subjects. Adopted by the 18th WMA General Assembly Helsinki, Finland, June 1964, and amended by the 29th WMA General
154. Cosway B, Easby M, Covington S, Bowe I, Paleri V. Hand-grip strength does not correlate with treatment-related weight loss in patients with head and neck cancer. *The Journal of Laryngology & Otology* 2015; 129(7):706-9.
155. Puts M, Monette J, Girre V et al. Are frailty markers useful for predicting treatment toxicity and mortality in older newly diagnosed cancer patients? Results from a prospective pilot study. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2011; 78(2):138-149.
156. Tan BH, Brammer K, Randhawa N et al. Sarcopenia is associated with toxicity in patients undergoing neo-adjuvant chemotherapy for oesophago-gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2015; 41(3):333-338.
157. Cousin, S., Hollebecque, A., Koscielny, S. et al. *Invest New Drugs* 2014; 32(2): 382-387.

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α

### 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 Β

### ECOG Performance Status

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

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




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

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



## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Γ

### SPPB

Δοκιμασία καθισμάτων (sec)	Δοκιμασία ισορροπίας (sec- max 10)			Δοκιμασία βάρδισης 2.44m (sec)  (Gait speed 4m (sec)*2.44)/4
	1	2	3	
0 = ανίκανος να πραγματοποιήσει το τεστ 1 = >16.7sec 2 = 16.6 -13.7 sec 3 = 13.6 – 11.2 sec 4 = <11.1 sec	0 = Θέση 1 για 0-9sec ή μη πραγματοποίηση του τεστ 1 = Θέση 1 για 10sec και <10sec θέση 2 2 = Θέση 2 για 10sec και θέση 3 για 0-2sec 3 = θέση 2 για 10sec και θέση 3 για 3-9sec 4 = θέση 3 για 10sec			0 = μη πραγματοποίηση του τεστ 1 = >5.7sec 2 = 4.1 – 6.5 sec 3 = 3.2 – 4.0 sec 4 = <3.1 sec
	<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> <p>Feet Together</p>  </div> <div style="text-align: center;"> <p>Semi Tandem</p>  </div> <div style="text-align: center;"> <p>Full Tandem</p>  </div> </div>			

**Total SPPB score:**