

ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ – ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ "ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ
ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑ – ΔΙΑΤΡΟΦΗ"
ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ "ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ"

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΟΥ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΚΑΤΑ ΤΗ
ΔΙΑΓΝΩΣΗ, ΜΕ ΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΚΒΑΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ
ΑΝΕΓΧΕΙΡΗΤΟΥΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥΣ ΠΝΕΥΜΟΝΑ ΚΑΙ
ΠΕΠΤΙΚΟΥ



ΣΧΟΙΝΑ ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ
ΑΘΗΝΑ 2014



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ – ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ "ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑ –
ΔΙΑΤΡΟΦΗ"
ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ "ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ"

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΟΥ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ, ΜΕ ΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΕΚΒΑΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΑΝΕΓΧΕΙΡΗΤΟΥΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥΣ ΠΝΕΥΜΟΝΑ ΚΑΙ ΠΕΠΤΙΚΟΥ**

ΣΧΟΙΝΑ ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ (Α. Μ. 4521109)

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ: ΚΟΝΤΟΓΙΑΝΝΗ ΜΕΡΟΠΗ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

ΓΙΑΝΝΑΚΟΥΛΙΑ ΜΑΡΙΑ

Επίκουρη Καθηγήτρια Διατροφής και Διαιτητικής Συμπεριφοράς, Χαροκόπειο
Πανεπιστήμιο

ΚΟΝΤΟΓΙΑΝΝΗ ΜΕΡΟΠΗ

Επίκουρη Καθηγήτρια Κλινικής Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

ΤΕΝΤΑ ΡΩΞΑΝΗ

Επίκουρη Καθηγήτρια Φυσιολογίας του Ανθρώπου, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

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

Την επιβλέπουσα καθηγήτριά μου Κα Κοντογιάννη Μερόπη, Επίκουρη Καθηγήτρια Κλινικής Διατροφής στο Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο, για την παρότρυνσή της να αναλάβω τη συγκεκριμένη μελέτη, σε ένα θέμα που αγαπώ ιδιαίτερα να δουλεύω, τη δυσθρεψία ανθρώπων που νοσούν. Ακόμη, για τις υποδείξεις της όπου χρειαζόνταν, τη γενναιόδωρη παροχή γνώσης και επιστημονικής πληροφορίας προς το μέρος μου και φυσικά τη μόνιμη φιλική της διάθεση.

Τον Κο Γκιουλμπασάνη Ιωάννη, ιατρό ογκολόγο και μέχρι πρότινος ιατρό της ογκολογικής κλινικής του ΠΓΝ Λάρισας, για την εξαιρετική συνεργασία μας, την ευγενική του αντιμετώπιση και την πάντα άμεση ανταπόκρισή του στην επίλυση οποιουδήποτε προβληματισμού μου προέκυπτε πάνω σε ζητήματα ογκολογίας.

Τους ιατρούς της ογκολογικής και της αιματολογικής κλινικής του ΠΓΝ Λάρισας, Μακρίδου Μ., Κάκαλου Δ., Βασιλείου Χ., Περδικούρη Ε.Ι. και Νάση Δ., που συμμετείχαν στη συλλογή δεδομένων πάντα με ιδιαίτερη φροντίδα προς τους ασθενείς, όπως μου ομολογούσαν συχνά οι ίδιοι κατά τις τηλεφωνικές μας συνομιλίες.

Τον Κο Θεοδώρου Αθανάσιο, διαχειριστή δεδομένων στην κλινική, για την τροφοδότησή μου με τα στοιχεία των ασθενών και την άμεση παροχή οποιασδήποτε πληροφορίας του ζητούσα κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Τον Κο Γεωργούλη Μιχαήλ, συνάδελφο διαιτολόγο – διατροφολόγο και πρώην συμφοιτητή, για τη βοήθειά του στη διεξαγωγή των ανακλήσεων κατά τον πρώτο μήνα της μελέτης.

Τους δικούς μου ανθρώπους που στάθηκαν δίπλα μου στις προσπάθειες μου. Μαζί με το "ευχαριστώ" και μία "συγγνώμη" για τον χρόνο που τους στέρησα.

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 με κεράσουν "ένα γλυκό του κουταλιού", αν δυστυχώς δε μας χώριζαν τόσα χιλιόμετρα... 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.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	6
ABSTRACT	8
1. ΔΥΣΘΡΕΨΙΑ ΣΤΟΥΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ	10
1.1 ΑΠΟΦΡΑΞΗ - ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΤΗΤΑΣ	10
1.2 ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΕΠΕΜΒΑΣΗ	11
1.3 ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ	12
1.4 ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ	12
1.5 ΑΝΟΡΕΞΙΑ	13
1.6 ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ	15
2. ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΚΑΡΚΙΝΙΚΗΣ ΚΑΧΕΞΙΑΣ	16
2.1 ΟΡΙΣΜΟΣ – ΔΙΑΓΝΩΣΗ	16
2.2 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΚΑΡΚΙΝΙΚΗΣ ΚΑΧΕΞΙΑΣ	18
2.2.1 ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ ΑΠΑΝΤΗΣΗ	18
2.2.2 ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ	19
2.2.2.1 ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΣ ΡΥΘΜΟΣ ΗΡΕΜΙΑΣ	19
2.2.2.2 ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΑΜΙΝΟΞΕΩΝ	20
2.2.2.3 ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΛΙΠΙΔΙΩΝ	21
2.2.2.4 ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΥΔΑΤΑΝΘΡΑΚΩΝ	21
2.3 ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΚΑΡΚΙΝΙΚΗΣ ΚΑΧΕΞΙΑΣ	22
3. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΘΡΕΨΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ	24
3.1 ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ	25
3.2 ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ	26
3.3 ΕΡΓΑΛΕΙΑ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ & ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ	27
3.3.1 NRS 2002	28
3.3.2 SGA & PG-SGA	29
3.3.3 MNA	31
3.4 ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΗΣ ΠΡΟΣΛΗΨΗΣ	33
3.4.1 ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ	33
3.4.2 ΗΜΕΡΟΛΟΓΙΟ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ	34
3.4.3 ΑΝΑΚΛΗΣΗ 24ΩΡΟΥ	35
3.4.4 ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΩΝ ΜΕΘΟΔΩΝ ΣΕ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ	35

4. ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΕΣ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ	37
4.1 ΕΝΕΡΓΕΙΑ	37
4.2 ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ	37
4.3 ΠΟΛΥΑΚΟΡΕΣΤΑ ΛΙΠΑΡΑ ΟΞΕΑ	37
4.3.1 ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΟΙ ΜΟΡΙΑΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ	38
4.3.2 ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΚΑΤΑ ΤΗΣ ΚΑΧΕΞΙΑΣ	38
4.3.3 ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΗΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ & ΤΗΝ ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ	39
4.3.4 ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥΣ - ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ	40
4.4 ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΑ	41
4.4.1 ΒΙΤΑΜΙΝΗ Α & β-ΚΑΡΟΤΕΝΙΟ	41
4.4.2 ΒΙΤΑΜΙΝΗ Ε	42
4.4.3 ΣΕΛΗΝΙΟ	42
5. ΣΚΟΠΟΣ	44
6. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	45
6.1 ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ – ΥΛΟΠΟΙΗΣΗ	45
6.2 ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	45
6.3 ΑΤΟΜΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ – ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ	46
6.4 ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ	46
6.4.1 ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΗΣΕΙΣ	46
6.4.2 ΕΡΓΑΛΕΙΑ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ & ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ	47
6.4.3 ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΗΣ ΠΡΟΣΛΗΨΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ	47
6.5 ΕΠΙΒΙΩΣΗ	
6.6 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	48
7. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	50
8. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	57
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	61
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	87

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η δυσθρεψία παρουσιάζεται στους ογκολογικούς ασθενείς σε ποσοστό 50-80%. Η αιτιολογία της είναι πολυπαραγοντική και περιλαμβάνει τις δυσλειτουργίες του πεπτικού συστήματος που οφείλονται στην παρουσία του όγκου ή σε χειρουργική εκτομή, τις παρενέργειες των αντινεοπλασματικών θεραπειών, την απώλεια της όρεξης και την κατάθλιψη. Επίσης, ιδιαίτερα στους ανεγχείρητους καρκίνους του πνεύμονα και του πεπτικού εμφανίζεται το σύνδρομο της καρκινικής καχεξίας, που χαρακτηρίζεται από απώλεια σωματικού βάρους με έντονο μυϊκό καταβολισμό και παρουσία συστηματικής φλεγμονής. Καθώς η διατροφική αξιολόγηση των ογκολογικών ασθενών δεν αποτελεί διαδικασία ρουτίνας, συχνά η δυσθρεψία και η καχεξία παραμένουν αδιάγνωστες, με σημαντικές συνέπειες στην έκβαση της νόσου.

ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η εφαρμογή λεπτομερούς διατροφικής αξιολόγησης σε ασθενείς με ανεγχείρητους καρκίνους του πνεύμονα και του ανώτερου πεπτικού, βασισμένης σε ανθρωπομετρικούς και διατροφικούς δείκτες, καθώς και σε εργαλεία διατροφικής αξιολόγησης και ανίχνευσης διατροφικού κινδύνου, η σύγκριση των αποτελεσμάτων με τις υπάρχουσες συστάσεις και η συσχέτιση αυτών με την επιβίωση των ασθενών.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Στη μελέτη συμμετείχαν 86 ενήλικες ασθενείς με μεταστατικούς ανεγχείρητους καρκίνους πνεύμονα και ανώτερου πεπτικού. Κατά τη διάγνωση πραγματοποιήθηκαν καταγραφή ιατρικού ιστορικού, ανθρωπομετρήσεις και αξιολόγηση του διατροφικού κινδύνου και της κατάστασης θρέψης με τη χρήση των εργαλείων MNA και PG-SGA. Πριν την έναρξη ή κατά τη διάρκεια του πρώτου κύκλου χημειοθεραπείας, έγινε καταγραφή της διαιτητικής πρόσληψης των ασθενών μέσω 3 ανακλήσεων 24ώρου, τηλεφωνικά. Τα αποτελέσματα αναλύθηκαν με ειδικό λογισμικό και εκτιμήθηκε η ενεργειακή πρόσληψη, η πρόσληψη μακροθρεπτικών συστατικών και εικοσαπενταενοϊκού οξέος (EPA), καθώς και κάποιων αντιοξειδωτικών μικροθρεπτικών συστατικών (βιταμίνη C, σελήνιο, β-καροτένιο).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Ο μέσος ΔΜΣ των συμμετεχόντων ήταν $25\pm 3,9$ Kg/m² και μόνο το 3,5% του δείγματος κατατάχθηκαν ως λιποβαρείς. Η μέση ενεργειακή πρόσληψη των ασθενών ήταν $26,9\pm 12,6$ Kcal/Kg σωματικού βάρους και η μέση πρωτεϊνική πρόσληψη $1,17\pm 0,5$ g/Kg σωματικού βάρους, ενώ οι προσλήψεις των αντιοξειδωτικών και του EPA ήταν πολύ χαμηλότερες από τις συνιστώμενες. Συνολικά, 64% του δείγματος παρουσίαζε κάποιας μορφής υποσιτισμό σύμφωνα με τις ανακλήσεις, 61,7% βρισκονταν σε δυσθρεψία ή σε ανάλογο κίνδυνο σύμφωνα με το MNA και 60,5% σε υψηλό διατροφικό κίνδυνο σύμφωνα με το PG-SGA. Κατόπιν επανελέγχου, η μέση επιβίωση των ασθενών διέφερε σημαντικά ανάμεσα στις κατηγορίες του PG-SGA ($p=0,002$). Σε μοντέλο πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης, φαίνεται πως η παρουσία μέτριου/υψηλού κινδύνου δυσθρεψίας σύμφωνα με το PG-SGA σχετίζεται με μείωση του χρονικού διαστήματος επιβίωσης των ασθενών κατά 4,2 μήνες ($p=0,009$), μετά από διόρθωση για το φύλο, την ηλικία, τη δύναμη λαβής, το ΔΜΣ και την παρουσία μετάστασης .

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στο δείγμα της μελέτης, σημαντικό ποσοστό ασθενών με ανεγχείρητους καρκίνους του πνεύμονα και του ανώτερου πεπτικού εμφάνισαν μειωμένη ενεργειακή πρόσληψη και ελλείψεις σε μακρο- και μικροθρεπτικά συστατικά ήδη κατά τη διάγνωση της νόσου. Ο διατροφικός κίνδυνος και η παρουσία δυσθρεψίας επιβεβαιώθηκαν έπειτα από την εφαρμογή εργαλείων με αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα σε ογκολογικούς ασθενείς. Ο διατροφικός κίνδυνος όπως αναγνωρίζεται από το PG-SGA συσχετίστηκε με μειωμένη επιβίωση των ασθενών. Συνεπώς, η αξιολόγηση της κατάστασης θρέψης των ασθενών με νεοπλασίες κρίνεται απαραίτητη και θα έπρεπε να εφαρμόζεται στο σύνολο των ασθενών αυτών, προκειμένου να αναγνωρίζονται έγκαιρα εκείνοι οι οποίοι χρήζουν διατροφικής παρέμβασης.

Λέξεις κλειδιά: δυσθρεψία, καρκίνος, καχεξία, διατροφική αξιολόγηση, επιβίωση

ABSTRACT

INTRODUCTION:

Malnutrition is prevalent in about 50-80% of cancer patients. It is caused by a lot of factors including the dysfunction of the digestive tract due to the presence of the tumor or a recent surgical recession, the side effects of the anticancer therapies, the loss of appetite and depression. The incidence of cancer cachexia syndrome is extremely common in patients who suffer from inoperable lung or intestinal cancers and it is characterized by weight loss, muscle catabolism and systematic inflammation. As nutrition screening is not commonly used in cancer patients, both malnutrition and cachexia remain underdiagnosed, thus affecting the progression of the illness.

AIM:

The purpose of the present study was to apply a detailed nutritional assessment in patients with inoperable lung or upper gastrointestinal cancers, based on anthropometric and nutritional indices, including nutritional screening and assessment tools, as well as to compare those results with current recommendations and to examine their repercussion on patients' survival.

METHODS:

Eighty six adult patients with inoperable metastatic lung or upper gastrointestinal cancers were enrolled in the study. After the confirmation of diagnosis, full medical record and anthropometric measurements were obtained and nutritional risk and assessment were estimated by using MNA and PG-SGA. The nutritional intake of the patients was recorded by 3 24hour recalls through the telephone, before the initiation of or during the first cycle of chemotherapy. Dietary data were then processed using appropriate software and energy, macronutrient (including eicosapentaenoic acid-EPA) and antioxidant (vitamin C, selenium, β -carotene) intakes were estimated.

RESULTS:

The mean BMI of the patients was 25 ± 3.9 Kg/m², with just 3.5% of them being underweight. The mean energy intake was 26.9 ± 12.6 Kcal/Kg of body weight and the mean protein intake was 1.17 ± 0.5 g/Kg of body weight. The intake of antioxidants and EPA was much lower than the recommended one. Based on the recalls, 64% of the patients were undernourished, whereas 61.7% were malnourished or in risk of malnutrition based

on the MNA and 60.5% were in high nutritional risk based on the PG-SGA tool. During the most recent follow-up, the patients' mean survival was significantly different amongst PG-SGA groups ($p=0.002$). In a multiple regression model, the presence of medium/high nutritional risk based on PG-SGA was associated with a reduction of 4.2 months ($p=0.009$) in patients' survival, after adjustment for sex, age, handgrip strength, BMI and presence of metastasis .

CONCLUSIONS:

In the present study, a significant portion of the patients with inoperable lung and upper gastrointestinal cancers had reduced energy intake and macro- and micronutrient deficiencies already at the time of the diagnosis. The presence of nutritional risk and malnutrition was confirmed after applying tools validated for cancer patients. Nutritional risk identified by PG-SGA was correlated to reduced survival. Nutritional assessment of cancer patients is necessary and should be considered as a routine process, so those who need nutritional support could be early identified.

Key words: malnutrition, cancer, cachexia, nutritional assessment, survival

1. ΔΥΣΘΡΕΨΙΑ ΣΤΟΥΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Ως δυσθρεψία ορίζεται μία υποξεία ή χρόνια κατάσταση θρέψης, η οποία συνδυάζει χαρακτηριστικά υποσιτισμού ή υπερσιτισμού με ή χωρίς φλεγμονώδη δραστηριότητα και οδηγεί σε αλλαγές στη σύσταση του σώματος και σε μειωμένη λειτουργικότητα του οργανισμού (1). Ο επιπολασμός της στους ογκολογικούς ασθενείς κυμαίνεται από 50-80% (2) και είναι ιδιαίτερα συχνή στους καρκίνους του πεπτικού, του πνεύμονα, της κεφαλής και του τραχήλου, ενώ έχει συσχετισθεί με κακή πρόγνωση (3-7). Στην περίπτωση των ασθενών αυτών, εμφανίζεται κυρίως με τη μορφή του υποσιτισμού, καθώς παρουσιάζονται ελλείψεις σε ενέργεια, πρωτεΐνη και μικροθρεπτικά συστατικά. Η αιτιολογία της είναι πολυπαραγοντική και περιλαμβάνει αρκετές δυσλειτουργίες του πεπτικού συστήματος που μπορεί να οφείλονται στην παρουσία του όγκου, τις μεταβολικές διαταραχές του συνδρόμου της καχεξίας ή και τις αντινεοπλασματικές θεραπείες και τις παρενέργειές τους (8).

1.1 ΑΠΟΦΡΑΞΗ - ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΤΗΤΑΣ

Η απόφραξη του πεπτικού σωλήνα και οι αλλαγές στην λειτουργικότητα του είναι οι πιο συχνές επιπλοκές που προκαλεί ο ίδιος ο όγκος στην ικανότητα λήψης τροφής. Οι καρκίνοι κεφαλής και τραχήλου μπορεί να προκαλέσουν δυσφαγία και οδυνοφαγία, ενώ πάνω από το 50% των ασθενών αυτών παρουσιάζουν σημαντική απώλεια βάρους και μειωμένη ικανότητα σίτισης ήδη κατά τη διάγνωση (9). Επίσης προοδευτική δυσφαγία, οδυνοφαγία και παλινδρόμηση προκαλούνται στις νεοπλασίες του οισοφάγου (10). Στον γαστρικό καρκίνο, τα συμπτώματα περιλαμβάνουν την απώλεια όρεξης, τον πρώιμο κορεσμό και το αίσθημα δυσφορίας στην κοιλιακή χώρα (11), οι λευχαιμίες και τα λεμφώματα συχνά προσβάλουν το λεπτό έντερο και προκαλούν δυσασπορρόφηση και οι συμπλεγμένοι όγκοι του εντέρου συνήθως οδηγούν σε αποφράξεις (12,13). Η προσβολή του ήπατος πρωτοπαθώς ή δευτεροπαθώς προκαλεί υποαλβουμιναιμία, μειωμένη σύνθεση πρωτεϊνών και λιπιδίων και υπογλυκαιμία (14). Τα συμπτώματα του παγκρεατικού καρκίνου περιλαμβάνουν πόνο, απώλεια όρεξης, στεατόρροια και δυσπεψία (15). Ακόμη, διάφορες νεοπλασίες όπως οι νευροενδοκρινείς όγκοι του λεπτού εντέρου διαταράσσουν την ορμονική ισορροπία του οργανισμού και μπορούν να οδηγήσουν σε χρόνιες διάρροιες, λόγω αυξημένης εντερικής κινητικότητας (16).

1.2 ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΕΠΕΜΒΑΣΗ

Οι χειρουργικές επεμβάσεις στο γαστρεντερικό σωλήνα μπορεί να υπονομεύσουν τη διατροφική κατάσταση επηρεάζοντας την ικανότητα μάσησης και κατάποσης, την εντερική κινητικότητα και την απορρόφηση θρεπτικών συστατικών. Το 50% των ασθενών που υποβάλλονται σε επέμβαση φαρυγγολαρυγγεκτομής παρουσιάζουν χρόνια δυσφαγία και χρειάζονται ειδική τροποποίηση της δίαιτας ή σίτιση μέσω καθετήρα ακόμη και τρία χρόνια μετά το χειρουργείο (17,18), ενώ η χρόνια ξηροστομία που επίσης δυσκολεύει την κατάποση, μπορεί να εμφανίζεται ακόμη και πέντε χρόνια μετά την επέμβαση (19). Μετά από οισοφαγεκτομή, το 80-90% των ασθενών παρουσιάζει πρώιμο κορεσμό, το 75% σύνδρομο dumping μεταγευματικά, ενώ περίπου το 60-70% παρουσιάζει παλινδρόμηση σε συνδυασμό με απουσία του αισθήματος της πείνας τον πρώτο χρόνο μετά την επέμβαση. Άλλα συμπτώματα περιλαμβάνουν τον έντονο πόνο κατά την πέψη και τις αυξημένες εντερικές κενώσεις. Χαρακτηριστικό είναι το γεγονός πως έπειτα από τη συγκεκριμένη επέμβαση η πλειοψηφία των ασθενών δεν καταφέρνουν να επανέρθουν στο αρχικό τους βάρος (20).

Η γαστρεκτομή όπως και οι εντερεκτομές επίσης έχουν εμφανή επίδραση στη θρεπτική κατάσταση του ασθενούς, που περιλαμβάνει απώλεια σωματικού βάρους, δυσαπορρόφηση, δυσπεψία, μειωμένο χρόνο εντερικής διέλευσης και βακτηριακή υπερανάπτυξη, οδηγώντας το 80% των ασθενών αυτών σε δυσθρεψία (21,22). Διάρροια εμφανίζεται σε χρονικό διάστημα 1-2 ωρών μετά το φαγητό και αυτό οφείλεται μερικώς στη βαγοτομή, την έλλειψη γαστρικών ορμονών και το μειωμένο χρόνο εντερικής διέλευσης (23). Συχνή επίσης είναι η δυσαπορρόφηση των αμινοξέων, η οποία οδηγεί σε μια επίμονη πρωτεόλυση την περίοδο μετά το χειρουργείο, αλλά και η αδυναμία απορρόφησης του σιδήρου, της βιταμίνης B12 και των λιπιδίων (21).

Στην περίπτωση παγκρεατικής εκτομής η παρουσία ή όχι διαταραχών εξαρτάται από το μέγεθος του λειτουργικού μέρους του παρεγχύματος που διατηρείται (24,25). Η εξωκρινής ανεπάρκεια προκαλεί απώλεια της ενζυμικής δραστηριότητας στον αυλό του λεπτού εντέρου που έχει ως συνέπεια την δυσαπορρόφηση λιπιδίων, πρωτεϊνών, υδατανθράκων και λιποδιαλυτών βιταμινών (26). Αντίστοιχα, μπορεί να υπάρξει διαταραχή και της ενδοκρινούς λειτουργίας του εναπομείναντος οργάνου, οπότε η δυσανοχή στη γλυκόζη επιβαρύνεται (14).

1.3 ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Υποσιτισμός και απώλεια σωματικού βάρους παρατηρούνται στο 90% των ασθενών που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία. Η ακτινοβόληση των περιοχών της κεφαλής, του τραχήλου και του θώρακα μπορεί να προκαλέσει ξηροστομία, βλεννογονίτιδα, πόνο και δυσφαγία, ενώ η ακτινοβόληση της κοιλιακής χώρας προκαλεί και δυσαπορρόφηση (27). Υπερέμεση παρατηρείται στο 50% των ασθενών που ακτινοβολούνται στην κοιλιακή χώρα περίπου 3 ημέρες μετά τη θεραπεία (28,29) και οξεία οισοφαγίτιδα παρουσιάζεται περίπου στο 30% των ασθενών με καρκίνους στην θωρακική περιοχή (30). Η οξεία διάρροια είναι μία κοινή παρενέργεια της ακτινοθεραπείας, κυρίως σε περιπτώσεις συγχορήγησης σκευασμάτων αντιμεταβολιτών (14).

Ένα μείζον πρόβλημα στη σίτιση των ογκολογικών ασθενών είναι η ακτινική εντερίτιδα που προκαλείται έπειτα από ακτινοβόληση των περιοχών της κοιλιάς και της πυέλου. Η έναρξη της βλάβης παρατηρείται άμεσα μετά τη συνεδρία και τα συμπτώματα συνήθως υποχωρούν περίπου 3 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας (31). Επίσης, σπάνια δεν είναι η χρόνια ακτινική εντερίτιδα, η οποία παρατηρείται περίπου στο 1/5 των ασθενών, διαρκώντας από 18 μήνες έως και 6 χρόνια μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας (32-34). Περίπου το 1/3 των ασθενών με χρόνια εντερίτιδα τελικά οδηγείται στο χειρουργείο λόγω παρουσίας εντερικής απόφραξης, συριγγίου ή διάτρησης (34-35). Παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο για ανάπτυξη ακτινικής εντερίτιδας είναι το μήκος του λεπτού εντέρου που περιλαμβάνεται στο πεδίο, η δόση της ακτινοβολίας, η τεχνική και η συγχορήγηση χημειοθεραπευτικού παράγοντα (36,37). Βαριές περιπτώσεις ακτινικής εντερίτιδας μπορεί να οδηγήσουν σε εντερική ανεπάρκεια, που εκτός από τη δυνατότητα θρέψης επηρεάζει σημαντικά και την επιβίωση (38).

1.4 ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Συχνότερη είναι η ναυτία και η υπερέμεση που παρατηρούνται το πρώτο 24ωρο από τη χορήγηση χημειοθεραπευτικών παραγόντων και οφείλονται στην ενεργοποίηση των σεροτονινεργικών υποδοχέων τύπου 3 στον γαστρεντερικό σωλήνα (28). Τα συμπτώματα αυτά επιμένουν και τις επόμενες ημέρες, με διαφορετική όμως αιτιολογία, κυρίως μέσω μηχανισμών που περιλαμβάνουν την ουσία P (substance P) και τις αδρενεργικές ορμόνες. Μόνιμο εμπόδιο στη σίτιση των ασθενών είναι το γεγονός πως η έκθεση σε διάφορα ερεθίσματα, όπως η οσμή ή η εικόνα του φαγητού, αλλά και το περιβάλλον του

νοσοκομείου που έχει συνδυαστεί με προηγούμενες εμπειρίες από τη θεραπεία και τις παρενέργειές της μπορούν να οδηγήσουν σε ναυτία και τάση προς έμετο (28,36,39,40).

Θεραπευτικοί παράγοντες όπως η σισπλατίνη, η καρβοπλατίνη και η μεθοτρεξάτη μπορούν να επηρεάσουν την αίσθηση της γεύσης, προκαλώντας υπογευσία ή δυσγευσία και δεν είναι λίγοι οι ασθενείς που παραπονιούνται για την αίσθηση μιας πικρής γεύσης κατά τη χορήγηση των φαρμάκων (41,42). Ένα πολύ μεγάλο ποσοστό, περίπου 77%, των ασθενών στους οποίους χορηγείται σισπλατίνη αναφέρουν μια σχεδόν μόνιμη αίσθηση μεταλλικής γεύσης, ειδικότερα κατά την κατανάλωση κρέατος. Η αλλοιωμένη αίσθηση της όσφρησης επίσης είναι συχνή (41,43).

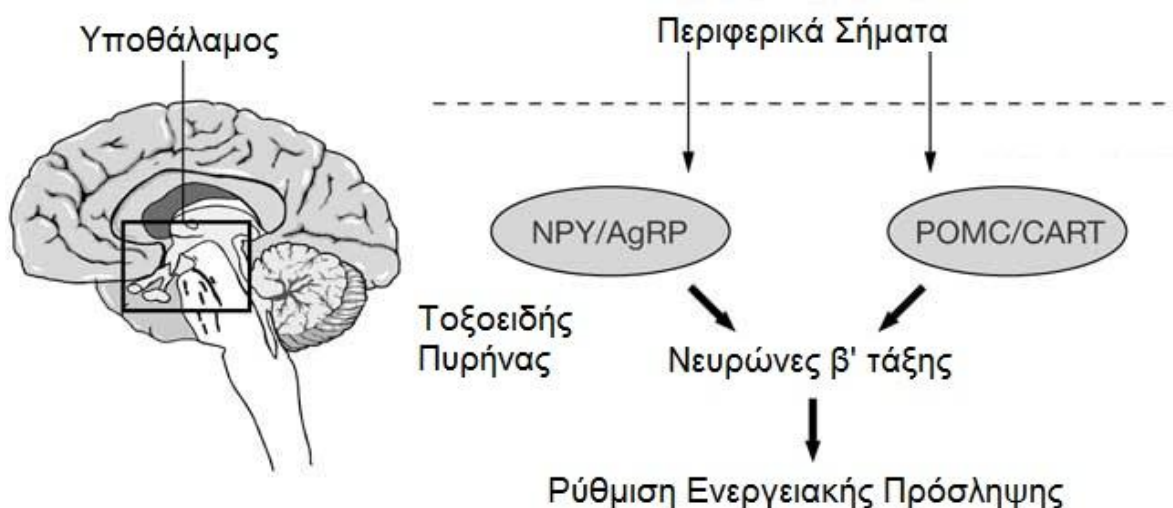
Τόσο η κυτταροτοξική χημειοθεραπεία όσο και η ακτινοθεραπεία προκαλούν οξειδωτικό στρες και καταστροφές στους ιστούς οδηγώντας σε φλεγμονή (14). Η μυελοκαταστολή που προκαλείται δημιουργεί το κατάλληλο περιβάλλον για λοιμώξεις από ιούς, βακτήρια και μύκητες. Βλεννογονίτιδα μπορεί να παρουσιαστεί σε οποιοδήποτε ύψος του πεπτικού σωλήνα (στοματίτιδα, οισοφαγίτιδα, γαστρίτιδα, εντερίτιδα, κολίτιδα, πρωκτίτιδα) με κυριότερα συμπτώματα τις εξελκώσεις, τον πόνο και την αιμορραγία, που με τη σειρά τους αυξάνουν τη νοσηρότητα και μειώνουν την ποιότητα ζωής του ασθενούς (44). Οι κυριότεροι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν τον τύπο του χημειοθεραπευτικού παράγοντα, τη δοσολογία, την οδό και τη συχνότητα χορήγησης, την επιλογή μονοθεραπείας ή συνδυασμού σκευασμάτων, τη συνυπάρχουσα ακτινοβόληση της περιοχής, την ύπαρξη ουδετεροπενίας, τη χορήγηση κορτικοστεροειδών, τη φτωχή στοματική υγιεινή και τη χρήση καπνού και αλκοόλ (14).

1.5 ΑΝΟΡΕΞΙΑ

Η παθογένεια της ανορεξίας στον καρκίνο είναι πολυπαραγοντική και σχετίζεται με διαταραχές στους κεντρικούς φυσιολογικούς μηχανισμούς που ελέγχουν την πρόσληψη φαγητού. Η λήψη τροφής ρυθμίζεται τόσο από διαμεσολαβητές βραχείας όσο και μακράς δράσης, που περιλαμβάνουν περίπλοκα μονοπάτια μεταξύ νευροπεπτιδίων και νευροδιαβιβαστών στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) (14).

Συγκεκριμένα, ο τοξοειδής πυρήνας του υποθαλάμου (hypothalamic arcuate nucleus, ARC) είναι το σημείο του εγκεφάλου που παίζει τον κύριο ρόλο στη λήψη και απόδοση αυτών των σημάτων (**Εικόνα 1**). Καθώς δεν είναι πλήρως απομονωμένος από τη γενική

κυκλοφορία μέσω του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, διευκολύνεται η άμεση πρόσβαση των κυκλοφορούντων παραγόντων στους νευρώνες της περιοχής. Στο ένα μονοπάτι ρύθμισης της όρεξης εμπλέκονται νευρώνες που εκφράζουν το νευροπεπτιδίο Υ (NPY) και την AgRP (agouti-related protein), μόρια και τα δύο που διεγείρουν την πρόσληψη τροφής. Το αντίπαλο μονοπάτι ελέγχεται από τους νευρώνες που εκφράζουν την προ-οπιομελανοκορτίνη (POMC) και το πεπτιδίο CART (cocaine and amphetamine regulated transcript), και αντίστοιχα καταστέλλουν την πρόσληψη τροφής (45).



Εικόνα 1: Ρύθμιση της ενεργειακής πρόσληψης στον τοξοειδή πυρήνα του υποθαλάμου. (46)

Οι νευρώνες του υποθαλάμου απαντούν σε περιφερικά σήματα ρυθμίζοντας τη σύνθεση των νευροπεπτιδίων που προαναφέρθηκαν. Για παράδειγμα, η λεπτίνη αντανάκλα τα ενεργειακά αποθέματα ενεργοποιώντας τους POMC/CART νευρώνες και αναστέλλοντας τη δράση των NPY/AgRP, έχοντας ως αποτέλεσμα την αναστολή της όρεξης και της πρόσληψης τροφής και αυξάνοντας τη δαπάνη ενέργειας. Αντίθετα, η γκρελίνη ενεργοποιεί τους NPY/AgRP υποδοχείς, διεγείροντας την πρόσληψη τροφής και μειώνοντας σημαντικά την ενεργειακή δαπάνη (47). Παρουσία του συνδρόμου καρκινικής καχεξίας, τα επίπεδα λεπτίνης βρίσκονται μειωμένα (48), ενώ εκείνα της γκρελίνης είναι φυσιολογικά ή και αυξημένα (49). Παρόλα αυτά, η πρόσληψη ενέργειας δεν είναι αυξημένη όπως θα περίμενε κανείς. Η μη φυσιολογική αντίδραση του υποθαλάμου σε αυτά τα περιφερικά σήματα φαίνεται να οφείλεται στη μόνιμη διέγερση των POMC/CART νευρώνων, γεγονός που αποδίδεται στις κυκλοφορούσες φλεγμονώδεις κυτταροκίνες. Μελέτες σε ζωικά μοντέλα με καρκίνο, έδειξαν πως η χορήγηση IL-1b απευθείας στα αγγεία του εγκεφάλου αντιστάθμισε την ορεξιγόνο δράση του NPY, μειώνοντας τα επίπεδα του RNA του στον υποθάλαμο

(50,51). Ομοίως, πιστεύεται ότι και οι λοιπές κυτταροκίνες φλεγμονής που κυριαρχούν στο σύνδρομο της καρκινικής καχεξίας αναστέλλουν βιοχημικά την όρεξη του ασθενούς.

Ακόμη ένας νευροδιαβιβαστής που συνεισφέρει στη ρύθμιση διαφόρων συμπεριφορικών και φυσιολογικών λειτουργιών, όπως η ρύθμιση της όρεξης, είναι η σεροτονίνη. Η σεροτονίνη συντίθεται στον υποθάλαμο με πρόδρομο μόριο το αμινοξύ τρυπτοφάνη. Δεν υπάρχει αρνητικός μηχανισμός που να σταματά τη σύνθεσή της, οπότε όσο περισσότερη τρυπτοφάνη καταλήγει στον εγκέφαλο, τόσο περισσότερη σεροτονίνη συντίθεται. Κατά την ύπαρξη νεοπλασματικής νόσου, τα επίπεδα της τρυπτοφάνης του πλάσματος και του νωτιαίου υγρού έχουν βρεθεί να είναι ιδιαίτερος υψηλά σε καχεκτικούς ασθενείς που εμφανίζουν ανορεξία (46). Η σεροτονίνη, όπως και η IL-1, επιδρά στον τοξοειδή πυρήνα του υποθαλάμου επηρεάζοντας τη δραστηριότητα του συστήματος της μελανοκορτίνης. Έτσι, συνεισφέρει στη διατήρηση της αναστολής της λειτουργίας των NPY/AgRP νευρώνων και παρεμποδίζει παράλληλα την αναστολή της λειτουργίας των POMC/CART (14).

1.6 ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ

Φαίνεται να υπάρχει ένα μεγάλο ποσοστό των ασθενών με νεοπλασίες που πάσχουν από κατάθλιψη, της τάξεως του 10-30%, έναντι του 5-10% στο γενικό πληθυσμό (52). Η διαταραχή παρουσιάζεται συνήθως σύντομα μετά τη διάγνωση και συνοδεύεται από έντονο άγχος σχετικά με την πορεία της ασθένειας και την έκβαση των θεραπειών, αλλά και τον φόβο του θανάτου. Μπορεί να επιδεινώσει την ανορεξία οδηγώντας τον ασθενή σε μία κατάσταση παραίτησης από κάθε προσπάθεια, συμπεριλαμβανομένης και της κατανάλωσης τροφής (53,54). Πράγματι, αποτελέσματα μελετών έχουν δείξει πως οι ογκολογικοί ασθενείς με κατάθλιψη τείνουν να έχουν μικρότερη συμμόρφωση με τη θεραπεία και τις ιατρικές οδηγίες στο σύνολό τους (55).

2. ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΚΑΡΚΙΝΙΚΗΣ ΚΑΧΕΞΙΑΣ

2.1 ΟΡΙΣΜΟΣ – ΔΙΑΓΝΩΣΗ

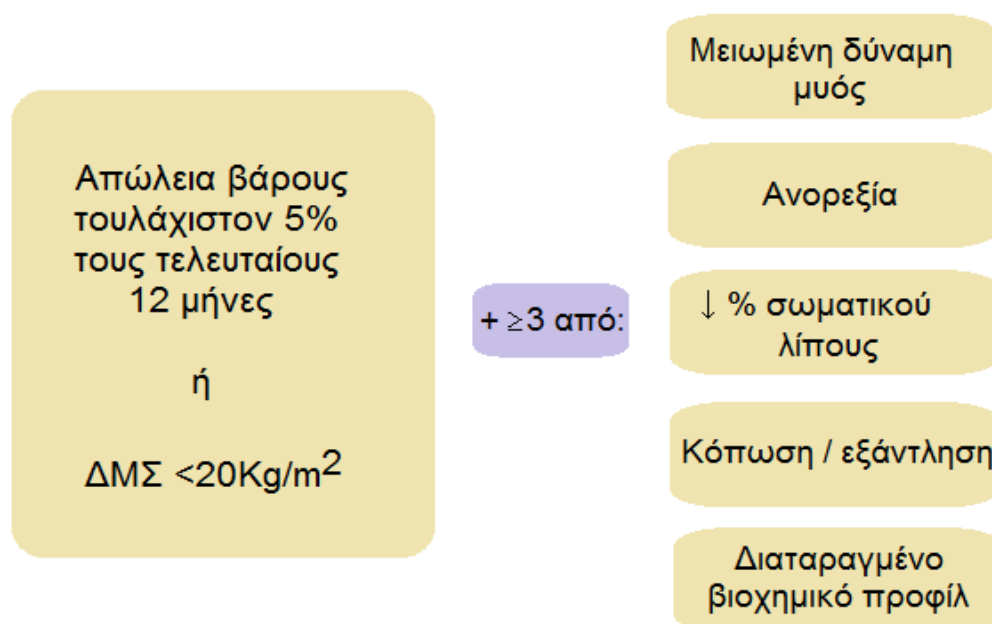
Ως καρκινική καχεξία ορίζεται μια σύνθετη κατάσταση ιστικού καταβολισμού που εκδηλώνεται δευτεροπαθώς στους ογκολογικούς ασθενείς και οδηγεί σε σταδιακή διαταραχή της λειτουργίας του οργανισμού. Τα χαρακτηριστικά της είναι η παρουσία συστηματικής φλεγμονής, το αρνητικό ισοζύγιο ενέργειας και αζώτου και η απώλεια άλιπης μάζας σώματος, συνοδευόμενη ή όχι από απώλεια λιπώδους ιστού (56). Η αδυναμία των σκελετικών μυών είναι το πιο εμφανές σύμπτωμα της καρκινικής καχεξίας, ο καρδιακός και οι θωρακικοί μύες πλήττονται επίσης, ενώ τα υπόλοιπα όργανα έχουν την τάση να συντηρούνται καλύτερα (57).

Το σύνδρομο της καρκινικής καχεξίας έχει αναγνωριστεί πριν από αρκετό καιρό, όμως εξαιτίας της πολυπλοκότητάς του, σαφέστερες συστάσεις για τον ορισμό και τη διάγνωσή του άρχισαν να εμφανίζονται πρόσφατα (56,58). Λόγω του ότι υπάρχει σημαντική διακύμανση ανάμεσα στις διάφορες προτάσεις, συχνά προκαλούνται προβλήματα στη σύγκριση των σχετικών μελετών, αλλά και την κλινική διάγνωση (59,60). Συνεπώς, επηρεάζεται η ικανότητα αναγνώρισης των καχεκτικών ασθενών από τους θεράποντες ιατρούς και ακολούθως και η θεραπεία τους.

Οι παλαιότερες διαθέσιμες προσεγγίσεις, είχαν ως κύριο στόχο την άμβλυση των συμπτωμάτων των ασθενών και την ανακούφισή τους, παρά την θεραπεία (61). Έτσι, η καχεξία παραμένει μία κατάσταση υποεκτιμημένη και αθεράπευτη ακόμη και σήμερα (58,62). Υπολογίζεται ότι περίπου οι μισοί από τους ασθενείς με νεοπλασίες εμφανίζουν καχεξία (63,64), με το ποσοστό να φτάνει στο 86% τις τελευταίες εβδομάδες ζωής του ασθενούς (65), ενώ ένα 45% των ασθενών χάνει περισσότερο από το 10% του αρχικού του βάρους κατά την πρόοδο της ασθένειας (66). Η καχεξία από μόνη της αποτελεί αίτιο για το 20% των θανάτων από καρκίνο (67), με το θάνατο συνήθως να επέρχεται όταν η απώλεια βάρους φτάνει περίπου στο 30% του συνήθους βάρους του ασθενούς (57). Ιδιαίτερη σημασία φαίνεται να έχει και η εντόπιση της ασθένειας, καθώς η εξέλιξη του συνδρόμου ποικίλει ανάμεσα στους διαφορετικούς τύπους καρκίνου, με την καχεξία να είναι πιο συχνή και έντονη στις νεοπλασίες του παγκρέατος, του παχέος εντέρου και του καρκίνου του πνεύμονα, ιδιαίτερα του μη μικροκυτταρικού (ΜΜΚΚΠ)(56).

Σύμφωνα με τα πιο πρόσφατα δεδομένα, προτάθηκαν τα ακόλουθα κριτήρια για τη διάγνωση της καχεξίας (58, **Εικόνα 2**):

- Απώλεια βάρους τουλάχιστον 5% τους τελευταίους 12 μήνες (ή $\Delta\text{M}\Sigma < 20\text{Kg}/\text{m}^2$)
- Εμφάνιση τριών ή περισσότερων από τα εξής συμπτώματα: μειωμένη δύναμη μυός, κόπωση, ανορεξία, μειωμένο ποσοστό σωματικού λίπους, μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές (αυξημένοι δείκτες φλεγμονής, αναιμία, χαμηλή αλβουμίνη ορού)



Εικόνα 2: Κριτήρια διάγνωσης του συνδρόμου καρκινικής καχεξίας (58).

Επίσης, προτάθηκε η χρήση ενός συστήματος κατηγοριοποίησης των ασθενών σε τρία διακριτά στάδια εμφάνισης του συνδρόμου (56):

1. Προ-καχεξία – όταν ο ασθενής έχει απώλεια βάρους $\leq 5\%$, αλλά ακόμη δεν έχει αναπτύξει σοβαρές επιπλοκές
2. Καχεξία – όταν το σύνδρομο βρίσκεται σε εξέλιξη, η απώλεια βάρους ξεπερνά τα παραπάνω όρια, αλλά ακόμη επιδέχεται παρέμβαση
3. Καχεξία ανθεκτική στη θεραπεία– το σημείο στο οποίο η ασθένεια πλέον δεν ανταποκρίνεται σε θεραπεία ή τα αναμενόμενα οφέλη επισκιάζονται από τον κίνδυνο της εκάστοτε παρέμβασης.

Παραδόξως, ο πιο συχνός λόγος μη διάγνωσης της καχεξίας, είναι το αυξημένο σωματικό βάρος των ασθενών. Σε κάποιες περιπτώσεις, κυρίως παχύσαρκων και υπέρβαρων ασθενών, η απώλεια μυϊκού ιστού "κρύβεται" κάτω από την έντονη παρουσία του λιπώδους ιστού και γι' αυτό πρακτικά δεν ανιχνεύεται (68). Αυτό περιγράφεται ως σαρκοπενία, δηλαδή σταδιακή απώλεια μυϊκής μάζας μεγαλύτερη από 2 τυπικές αποκλίσεις από το μέσο όρο προσαρμοσμένο για την ηλικία (69), και ταυτόχρονα μία τιμή ΔΜΣ τόσο υψηλή, που δεν θα ήταν ικανή να εγείρει υποψίες για δυσθρεψία.

Πρόσφατα, αναπτύχθηκε λογισμικό που επιτρέπει τον ακριβή προσδιορισμό τόσο του μυϊκού όσο και του λιπώδους ιστού μέσω αξονικής τομογραφίας (70). Όταν η μέθοδος αυτή χρησιμοποιήθηκε σε μελέτη για την αξιολόγηση ασθενών που έπασχαν από παγκρεατικό καρκίνο, περισσότερο από το 55% των ασθενών αναγνωρίστηκε εν τέλει να είναι σε κίνδυνο δυσθρεψίας, ενώ το ποσοστό που αρχικά είχε υπολογιστεί με τα κλασσικά κριτήρια ήταν μόνο 10% (68). Η σημασία του ευρήματος είναι μεγάλη, καθώς η ύπαρξη σαρκοπενίας στους υπέρβαρους ασθενείς έχει συσχετιστεί με μειωμένη επιβίωση και με αυξημένη τοξικότητα προκαλούμενη από τη θεραπεία (70,71).

2.2 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΚΑΡΚΙΝΙΚΗΣ ΚΑΧΕΞΙΑΣ

Πολλοί είναι οι παράγοντες που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία του συνδρόμου της καρκινικής καχεξίας, με την παρουσία φλεγμονής και αρκετές μεταβολικές διαταραχές να ξεχωρίζουν.

2.2.1 ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ ΑΠΑΝΤΗΣΗ

Ως απόκριση του οργανισμού στη διήθηση λευκοκυττάρων στο μικροπεριβάλλον του όγκου, παράγονται αρκετές προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες όπως η ιντερλευκίνη-6 (IL-6), η ντερλευκίνη-1 (IL-1), ο παράγοντας νέκρωσης όγκων-α (TNF-α) και η ιντερφερόνη-γ (INF-γ) (72,73). Η παρουσία φλεγμονώδους απάντησης οξείας φάσης, συχνά επιβεβαιώνεται με αυξημένα επίπεδα της C – αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP>10 mg/l) και σχετίζεται με μειωμένη επιβίωση στους ασθενείς με καχεξία (74). Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο η φλεγμονώδης απάντηση οξείας φάσης οδηγεί σε μυϊκή ατροφία δεν είναι πλήρως ξεκάθαρος, όμως όπως είναι επόμενο, τα μεταβολικά μονοπάτια του οργανισμού διαταράσσονται. Πρόσφατα δεδομένα υποστηρίζουν την παρουσία μικροφλεγμονής στα εγκεφαλικά κέντρα που ρυθμίζουν την όρεξη, οπότε συνολικά απορρυθμίζεται και η

ισορροπία στην πρόσληψη τροφής. Η φλεγμονώδης απάντηση επίσης σχετίζεται με την παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου, οι οποίες προάγουν περαιτέρω την παραγωγή κυτταροκινών (75).

2.2.2 ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

2.2.2.1 ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΣ ΡΥΘΜΟΣ ΗΡΕΜΙΑΣ

Κατά την εμφάνιση του συνδρόμου της καρκινικής καχεξίας, η απώλεια σωματικού βάρους συχνά ξεκινά από τα αρχικά στάδια της νόσου, πριν ακόμη μειωθεί η πρόσληψη τροφής (76,77). Η πιθανότερη εξήγηση είναι η αύξηση του μεταβολικού ρυθμού ηρεμίας (resting energy expenditure, REE), της ενέργειας δηλαδή που δαπανάται για τη διατήρηση της λειτουργίας των κυττάρων του οργανισμού και όλων των απαραίτητων διαδικασιών που τον κρατούν εν ζωή.

Αρκετές είναι οι μελέτες που έχουν συγκρίνει τον προβλεπόμενο REE μέσω των εξισώσεων Harris – Benedict με τα αποτελέσματα μεθόδων έμμεσης θερμιδομετρίας, ώστε να ερευνηθούν το κατά πόσο οι μεταβολικές διαταραχές που εμφανίζουν οι ασθενείς με νεοπλασίες επηρεάζουν και τη δαπάνη ενέργειας. Τα αποτελέσματα μίας από αυτές έδειξαν πως οι προβλεπόμενες τιμές ήταν χαμηλότερες από τις πραγματικές τόσο στην ομάδα των ασθενών, όσο και στην ομάδα ελέγχου, όμως η διαφορά ήταν στατιστικά σημαντική μόνο για τους ασθενείς που είχαν παρουσιάσει απώλεια βάρους. Επιπλέον, οι ψηλότερες τιμές του REE εμφάνιζαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τα επίπεδα της CRP ορού (78). Σε άλλη μελέτη, τα ποσοστά των υπερμεταβολικών ασθενών (>110% του προβλεπόμενου REE) που υπολογίσθηκαν ήταν 58,6% για τους ασθενείς με καρκίνο παγκρέατος, 49,3% στην περίπτωση καρκίνου του οισοφάγου, 47% στο μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα και 48,7% στον καρκίνο στομάχου (79). Μία ακόμη μελέτη έδειξε 9% υψηλότερο από το αναμενόμενο REE σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα και 17% υψηλότερο σε ασθενείς με μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα, σε σύγκριση με ομάδα ελέγχου υγιών και αφού πραγματοποιήθηκε προσαρμογή για την άλιπη μάζα σώματος (80).

Δύο διαφορετικές μελέτες σε κινεζικό πληθυσμό με νεοδιαγνωσθέντα καρκίνο του οισοφάγου εκτίμησαν πως το ποσοστό των υπερμεταβολικών ασθενών ήταν 49,3% και 67,8% αντίστοιχα (81,82). Άλλη μελέτη σε ογκολογικό πληθυσμό με μεγάλο αριθμό

δείγματος, αλλά χωρίς συγκεκριμένη εντόπιση, χαρακτήρισε υπερμεταβολικούς το 48,5% των ασθενών (83). Τέλος, υπάρχουν κάποιες μελέτες που έδειξαν αύξηση του REE περαιτέρω παρουσία μετάστασης, ενώ κάποιες άλλες δεν επιβεβαιώνουν το εύρημα αυτό (84-86).

2.2.2.2 ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΑΜΙΝΟΞΕΩΝ

Οι διαφοροποιήσεις στο προφίλ αμινοξέων πλάσματος είναι μια σημαντική πλευρά των διαταραχών που προκαλούνται στο διάμεσο μεταβολισμό από τον καρκίνο. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει μια μείωση στη συγκέντρωση των γλυκογονικών αμινοξέων πλάσματος των ασθενών, με ταυτόχρονη αύξηση της νεογλυκογένεσης από το ήπαρ (14). Εν αντιθέσει, τα διακλαδισμένα αμινοξέα που φυσιολογικά χρησιμοποιούνται άμεσα κατά τον υποσιτισμό εν απουσία νόσου, έχουν φυσιολογικά επίπεδα στους ογκολογικούς ασθενείς. Αυτή είναι και μία από τις βασικές διαφορές ανάμεσα στον υποσιτισμό και την καχεξία (87). Κατά την κατάσταση νηστείας, η χρήση της γλυκόζης από τον εγκέφαλο αντικαθίσταται από κετονοσώματα που παράγονται από λίπος, καταλήγοντας έτσι σε μειωμένη γλυκονεογένεση με πρόδρομα μόρια τα ηπατικά αμινοξέα και κατά συνέπεια διατήρηση της μυϊκής μάζας (87). Στην καρκινική καχεξία όμως, τα αμινοξέα δεν υπόκεινται σε καθεστώς οικονομίας, οπότε καταβολίζεται η μυϊκή μάζα και έτσι προωθείται η εμφάνιση της σαρκοπενίας, του χαρακτηριστικού δηλαδή που οδηγεί στη μειωμένη επιβίωση των ασθενών αυτών (88,89).

Στην ουσία, η μυϊκή πρωτεΐνη καταβολίζεται, προκειμένου τα αμινοξέα να χρησιμοποιηθούν για την σύνθεση πρωτεϊνών οξείας φάσης στο ήπαρ (87) με την αναλογία να είναι επιβαρυντική για τους μύες, καθώς έχει υπολογισθεί ότι για τη σύνθεση μόνο ενός γραμμάριου ινωδογόνου, απαιτείται ο καταβολισμός 2,6 γραμμάρια μυϊκής πρωτεΐνης (90). Η απώλεια μυϊκής μάζας τόσο σε ανθρώπους όσο και σε ζωικά μοντέλα με καχεξία, έχει συσχετιστεί με την παρουσία στο αίμα του παράγοντα επαγωγής της πρωτεόλυσης (proteolysis inducing factor, PIF), που επάγει τον πρωτεϊνικό καταβολισμό, αλλά και αναστέλλει την πρωτεϊνοσύνθεση στους σκελετικούς μύες, αντίστοιχα (87,91-93). Ο μηχανισμός δράσης του περιλαμβάνει το πρωτεολυτικό σύστημα της ουμπικιτίνης και συνυποστηρίζεται από την παρουσία των IL-6, IL-1 και TNF-α. Ο PIF έχει ανιχνευθεί πειραματικά στα ούρα ασθενών με καχεξία, αλλά όχι σε εκείνων που δεν έχουν εκδηλώσει το σύνδρομο (94).

2.2.2.3 ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΛΙΠΙΔΙΩΝ

Ο μεταβολισμός των λιπιδίων επίσης επηρεάζεται από την παρουσία του όγκου. Η εξωκυτταρική υδρόλυση των λιπιδίων από τη λιποπρωτεϊνική λιπάση μειώνεται, αλλά τα αποθέματα του λιπώδους ιστού καταναλώνονται ως αποτέλεσμα της αυξημένης κινητικότητας και οξειδωσης των λιπαρών οξέων. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι η οξειδωση των λιπαρών οξέων δε σταματά με τη χορήγηση γλυκόζης όπως θα συνέβαινε υπό φυσιολογικές συνθήκες και η κατάσταση αυτή συντελεί στη αύξηση του μεταβολικού ρυθμού ηρεμίας (14). Η αυξημένη κινητοποίηση του λίπους στο σύνδρομο της καχεξίας μπορεί να αποδοθεί σε έναν καταβολικό παράγοντα που εκκρίνεται από τον όγκο, τον παράγοντα κινητοποίησης των λιπιδίων (lipid mobilizing factor, LMF), ο οποίος επιδρά απευθείας στο λιπώδη ιστό και απελευθερώνει ελεύθερα λιπαρά οξέα και γλυκερόλη μέσω της αύξησης του κυκλικού AMP (91,92). Μελέτες σε ζωικά μοντέλα έδειξαν ότι ο LMF που παράγεται από τους όγκους ασθενών με καχεξία μπορεί να φέρει μεγάλο μέρος της ευθύνης για την απώλεια σωματικού λίπους και την αύξηση στην ενεργειακή δαπάνη (91). Επίσης οι IL-1, IL-6, TNF-α και IFN-γ, έχουν φανεί να αναστέλλουν την έκφραση της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης, ενώ οι IL-1 και IFN-γ να διεγείρουν απευθείας τη λιπόλυση (87). Αυτές οι διαφοροποιήσεις στο μεταβολισμό των λιπιδίων αποδεδειγμένα οδηγούν σε μειωμένη αποθήκευση λίπους και σοβαρού βαθμού καχεξία σε ζωικά μοντέλα και σε ανθρώπους, κυρίως όταν αυτό συνδυάζεται με μειωμένη πρόσληψη τροφής (91).

2.2.2.4 ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΥΔΑΤΑΝΘΡΑΚΩΝ

Όσον αφορά στο μεταβολισμό των υδατανθράκων, οι πιο σημαντικές μεταβολές είναι η δυσανοχή στη γλυκόζη, η ινσουλινοαντίσταση και η αυξημένη γλυκονογένεση από αμινοξέα και γαλακτικό οξύ (κύκλος Cori) (14). Μεταβολικό χαρακτηριστικό του συνδρόμου είναι το γεγονός πως τα περισσότερα καρκινικά κύτταρα χρησιμοποιούν την αναερόβια γλυκόλυση ως το μόνο τρόπο παραγωγής ATP (95), κάτι που οφείλεται σε δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων εξαιτίας μεταλλαγών στο μιτοχονδριακό DNA (96). Επιπλέον, η υποξία λόγω περιορισμένης αιμάτωσης του όγκου και η ακόλουθη ενεργοποίηση του επαγόμενου από την υποξία παράγοντα (hypoxia inducible factor, HIF-1) προάγουν την ενεργοποίηση των γλυκολυτικών ενζύμων (97), αναστέλλοντας ταυτόχρονα τη δράση της πυροσταφυλικής αφυδρογονάσης και έχοντας έτσι ως αποτέλεσμα την παραγωγή γαλακτικού οξέος αντί για ακετυλο-συνένζυμο-A (98). Αυτή είναι μία υπερβολικά δαπανηρή σε επίπεδο ενέργειας διαδικασία, που απαιτεί μια προμήθεια θρεπτικών συστατικών 40

φορές μεγαλύτερη για την παραγωγή συγκεκριμένης ποσότητας ATP, σε σύγκριση με την ίδια διαδικασία υπό αερόβιες συνθήκες (99). Υπολογίζεται ότι η διαδικασία αυτή από μόνη της οδηγεί σε μια επιπλέον απώλεια της τάξεως των 300 θερμίδων / ημέρα στους ογκολογικούς ασθενείς (100), οπότε μπορεί να θεωρηθεί και ένας από τους κύριους παράγοντες αυξημένης ενεργειακής δαπάνης στους ασθενείς με καρκίνο.

2.3 ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΚΑΡΚΙΝΙΚΗΣ ΚΑΧΕΞΙΑΣ

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

Συγκεκριμένα, ο υποσιτισμός έχει αρνητικές επιπτώσεις στην απόκριση του ασθενούς στη θεραπεία (101,102), αλλά και αυξάνει την ακόλουθη τοξικότητα (102,103). Επιπλέον, στην περίπτωση που απαιτείται χειρουργική επέμβαση, ο κίνδυνος για μετεγχειρητικές επιπλοκές και καθυστερημένη επούλωση είναι πολύ μεγαλύτερος (104-106). Στις συνέπειες του συνδρόμου περιλαμβάνονται ακόμη η ανοσοκαταστολή και η διαταραγμένη λειτουργικότητα των T κυτταροτοξικών λεμφοκυττάρων που κάνουν τους ασθενείς επιρρεπείς σε λοιμώξεις (107). Συχνά παρατηρείται μειωμένη κινητικότητα και λειτουργικότητα συστημάτων λείων μυών, όπως αυτό του αναπνευστικού και του κυκλοφορικού (108-110) και οι ασθενείς βιώνουν έντονα δυσάρεστα συμπτώματα όπως ο πόνος και η εξάντληση, καθώς η καχεξία εξελίσσεται (111). Τα παραπάνω είναι υπεύθυνα για τη μειωμένη κινητικότητα και αυτονομία των ασθενών, κάτι που στην κλινική πράξη εκτιμάται με το επίπεδο απόδοσης (performance status, PS), έναν δείκτη με τιμές από 0-5, όπου το 0 δηλώνει την πλήρη λειτουργικότητα των ασθενών, οι τιμές από 1 έως 4 τη σταδιακή απώλειά της και το 5 τον θάνατο (112).

Από οικονομική άποψη, το κόστος περίθαλψης των ασθενών που εμφανίζουν καχεξία είναι αυξημένο συγκριτικά με των υπολοίπων, καθώς η θεραπεία τους έχει αυξημένη διάρκεια, παραμένουν νοσηλευόμενοι για μεγαλύτερα χρονικά διαστήματα, πραγματοποιούν περισσότερες επισκέψεις στον θεράποντα ιατρό ως εξωτερικοί ασθενείς και χρειάζονται περισσότερες παρεμβάσεις για την αντιμετώπιση των προβλημάτων που προκύπτουν από την τοξικότητα της θεραπείας (113-116). Όπως είναι φυσικό, λόγω όλων των παραπάνω παραγόντων η παρουσία του συνδρόμου σχετίζεται άμεσα με αύξηση της θνητότητας (102,108,117-120).

Καθόλου αμελητέες δεν είναι οι ψυχολογικές επιπτώσεις τόσο στους ασθενείς όσο και στο οικογενειακό τους περιβάλλον που τις περισσότερες φορές είναι τεράστιες (121), αλλά μέχρι πρόσφατα δε λαμβάνονταν πάντα υπόψη κατά τη θεραπεία και την υποστήριξη ενός ασθενούς. Το πρόβλημα συχνά έγκειται στο ότι η κλινική κατάθλιψη στην καχεξία είτε υποεκτιμάται είτε δεν αντιμετωπίζεται, κυρίως λόγω της αναμενόμενης κακής διάθεσης των ασθενών ή της αλληλεπικάλυψης των συμπτωμάτων με εκείνα της σωματικής ασθένειας (122). Μεγάλη ψυχολογική πίεση ασκείται στον ασθενή εξαιτίας της μειωμένης όρεξης, του αυξημένου αισθήματος κόπωσης και των αλλαγών που προκαλούνται στην εικόνα του σώματος (123). Χαρακτηριστικό είναι πως οι ασθενείς θεωρούν την ταχεία απώλεια βάρους σαν κάτι που τους στερεί την προσωπικότητά τους και οδηγεί σε αλλοίωση του εαυτού τους, διότι όπως έχει αναφερθεί σε σχετική μελέτη "δεν αναγνωρίζουν τον εαυτό τους στον καθρέφτη" (121,124). Οι κοινωνικές συνέπειες της κατάστασης φυσικά είναι πολύ μεγάλες, αφού προκαλείται έντονο στρες στους ασθενείς που τελικά προτιμούν να απομονώνονται, παρά να γίνονται επίκεντρο της προσοχής του περιβάλλοντός τους (124).

3. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΘΡΕΨΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

Οι συνέπειες της δυσθρεψίας για έναν ογκολογικό ασθενή περιλαμβάνουν μεταξύ άλλων αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση επιπλοκών, κακή απόκριση και μειωμένη ανοχή στη θεραπεία, χαμηλότερου βαθμού ποιότητα ζωής, μειωμένη επιβίωση και υψηλότερο κόστος περίθαλψης (125). Προκειμένου να υποστηριχθούν διατροφικά οι ασθενείς αυτοί, απαραίτητη είναι η έγκαιρη αναγνώριση εκείνων που βρίσκονται σε υψηλότερο κίνδυνο, η διατροφική αξιολόγηση τους για την εκτίμηση της σοβαρότητας των ελλείψεων και ο σχεδιασμός της κατάλληλης διατροφικής παρέμβασης. Μία τέτοια προσέγγιση μπορεί να οδηγήσει όχι μόνο σε βελτίωση της κατάστασης θρέψης, αλλά κατά συνέπεια σε ανώτερη ποιότητα ζωής και αύξηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας

Για την επίτευξη αυτού του στόχου, μία ποικιλία μεθόδων είναι διαθέσιμες στους ειδικούς, καθεμία από αυτές με τα προτερήματα και τα μειονεκτήματά της. Σε αυτές περιλαμβάνονται: 1) ανθρωπομετρικές παράμετροι και μέθοδοι ανάλυσης σύστασης σώματος (πχ ΔΜΣ, μεταβολή στο σωματικό βάρος, περιφέρεια μέσου μύος βραχίονα [για εκτίμηση μυϊκής μάζας], δερματοπτυχές τρικεφάλου [για εκτίμηση λιπώδους μάζας], βιοηλεκτρική εμπέδηση, αξονική τομογραφία [με ειδικό λογισμικό]), 2) ποσοτικός προσδιορισμός βιοχημικών δεικτών σε βιολογικά υγρά (πχ αλβουμίνη, τρανσφερίνη, ισοζύγιο αζώτου, δείκτες φλεγμονής), 3) ερωτηματολόγια – εργαλεία ανίχνευσης διατροφικού κινδύνου και διατροφικής αξιολόγησης, 4) Εκτίμηση διαιτητικής πρόσληψης (126).

Παρόλη τη σημασία της αξιολόγησης της κατάστασης θρέψης για την έκβαση της νόσου, πρακτικά ελάχιστες από τις παραπάνω μεθόδους χρησιμοποιούνται. Για παράδειγμα, μια πρόσφατη μελέτη στο Ηνωμένο Βασίλειο έδειξε ότι το 80% των ειδικευόμενων ιατρών ογκολόγων εξέφρασε ανασφάλεια και αβεβαιότητα σχετικά με την ικανότητα ανίχνευσης της δυσθρεψίας στους ασθενείς (127). Σε παρόμοια μελέτη σε ογκολόγους - ακτινοθεραπευτές στις ΗΠΑ, μόνο το 9% αυτών δήλωσε ότι αξιολογεί την κατάσταση θρέψης με κάποιον ακόμη τρόπο εκτός από το σωματικό βάρος (128).

Στη συνέχεια ακολουθεί περιγραφή των μεθόδων που έχουν αξιολογηθεί ερευνητικά.

3.1 ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ

Όπως αναφέρθηκε σε προηγούμενη παράγραφο, ο ΔΜΣ δε μπορεί να αποτελέσει αξιόπιστο δείκτη θρέψης στους ογκολογικούς ασθενείς, λόγω της συχνότατης συνύπαρξης σαρκοπενίας – παχυσαρκίας (68). Ασφαλώς, αυτό οφείλεται στο γεγονός πως ο ΔΜΣ δε συνυπολογίζει μείωση στη λήψη τροφής ή κλινικώς σημαντικές μεταβολές στο βάρος που ουσιαστικά αναλογούν σε κυτταρική μάζα, ενώ η κλινικά σημαντική απώλεια βάρους έχει βρεθεί να συσχετίζεται με νοσηρότητα και θνητότητα (126). Άλλωστε ανεξάρτητα από την παρουσία νόσου, υπάρχει τεράστια διακύμανση στη σύσταση σώματος και στην κατάσταση θρέψης τόσο στους υπέρβαρους, όσο και στους παχύσαρκους πληθυσμούς. Ενδεικτικά, τα αποτελέσματα τριών μελετών που ερευνούσαν τη συσχέτιση του ΔΜΣ ως δείκτη θρέψης με τη διάρκεια νοσηλείας ασθενών με καρκίνο επιβεβαιώνουν τα παραπάνω, μη προσδίδοντας κάποια συσχέτιση ανάμεσά τους (129-131). Άλλη ερευνητική ομάδα μελέτησε την κατάσταση θρέψης ασθενών με ανεγχείρητο παγκρεατικό καρκίνο κατά τη διάγνωση, πριν την έναρξη της χημειοθεραπείας. Σε αυτό το δείγμα ασθενών ο μέσος ΔΜΣ ήταν 29,2 Kg/m², όμως η αυτοδηλούμενη απώλεια βάρους έφτανε το 15% του συνήθους και όπως φάνηκε παραπάνω από το 20% των ασθενών είχε ενεργειακή πρόσληψη <1500 Kcal / ημέρα, όπως αυτή εκτιμήθηκε από διαιτολόγο (132).

Όσον αφορά στη σύσταση σώματος καινοτόμος μέθοδος αποτελεί η μέτρηση της μυικής μάζας μέσω αξονικής τομογραφίας και με τη χρήση ειδικού λογισμικού (Slice-O-matic, Tomovision). Πρόκειται για μια μέθοδο εξαιρετικά χρήσιμη στην έγκαιρη αναγνώριση της σαρκοπενικής παχυσαρκίας, η ύπαρξη της οποίας έχει συσχετισθεί ερευνητικά με μειωμένο επίπεδο απόδοσης, βραχύτερη επιβίωση και αυξημένη τοξικότητα της θεραπείας (70).

Παλαιότερη και πιο οικονομική μέθοδος είναι η βιοηλεκτρική εμπέδηση, όπου με βάση την αντίσταση του σώματος σε ορισμένες συχνότητες ηλεκτρικού ρεύματος μπορεί να υπολογισθεί τόσο η λιπώδης όσο και η άλιπη μάζα σώματος. Με την ίδια μέθοδο, μπορεί να εκτιμηθεί και η κατανομή των σωματικών υγρών στον ενδοκυττάριο και εξωκυττάριο χώρο (133) και από κει στη συνέχεια να υπολογισθεί η γωνία φάσης. Η γωνία φάσης αποτελεί ένα δείκτη της ακεραιότητας της κυτταρικής μεμβράνης και της κατανομής υγρών μεταξύ του ενδοκυττάριου και του εξωκυττάριου χώρου, με τις τιμές της να αποτελούν ένα γενικό δείκτη μεμβρανικής λειτουργικότητας (134). Οι χαμηλότερες τιμές υποδηλώνουν κυτταρικό θάνατο και μειωμένη κυτταρική ακεραιότητα, ενώ οι υψηλότερες τιμές δείχνουν

επάρκεια ακέραιων κυτταρικών μεμβρανών (135). Πρόσφατα, αυτή η παράμετρος φάνηκε να είναι δείκτης για την επιβίωση και την πρόγνωση σε κλινικές καταστάσεις που προσβάλλουν την κυτταρική ακεραιότητα και στις οποίες παρατηρούνται αλλαγές στην κατανομή των υγρών, όπως η λοίμωξη από HIV, η αιμοκάθαρση, η ηπατική κίρρωση και ο καρκίνος (135-137), ενώ βρέθηκε αντίστροφη συσχέτιση των τιμών της με την παρουσία δυσθρεψίας και διατροφικού κινδύνου στους ασθενείς κατά την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο (138). Δεν έχουν παρόλα αυτά ακόμη θεσπιστεί φυσιολογικές τιμές και παθολογικό κατώφλι για τη γωνία φάσης. Ενδεικτικά, η μέση τιμή που βρέθηκε σε δύο μελέτες με ασθενείς που έπασχαν από ΜΜΚΚΠ, ήταν περίπου $5,8^\circ$ (139-140). Η μία από τις δύο μάλιστα έδειξε ότι η γωνία φάσης είναι ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας στον ΜΜΚΚΠ, καθώς και στον καρκίνο του παγκρέατος, του μαστού και του παχέος εντέρου (140-143).

3.2 ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ

Η αλβουμίνη ορού έχει βρεθεί να προβλέπει τη διάρκεια νοσηλείας σε αρκετές μελέτες, και γενικότερα έχει συνδεθεί με φτωχή πρόγνωση (144-146). Αυτό πιθανότατα να οφείλεται στο διαταραγμένο ηπατικό μεταβολισμό λόγω της φλεγμονής (147,148). Στην κλινική πράξη, οι τιμές της αλβουμίνης χρησιμοποιούνται αρκετά συχνά για να αξιολογήσουν την κατάσταση θρέψης, καθώς είναι μια μέθοδος εύκολη και φθηνή. Στην πραγματικότητα όμως, περισσότερο αντανακλά τη βαρύτητα της νόσου, παρά τις μεταβολές στη διατροφική κατάσταση (149). Η χρήση της ως μοναδικού δείκτη θρέψης δεν συστήνεται, λόγω της επίδρασης της φλεγμονώδους κατάστασης στη σύνθεσή της, του μεγάλου διαστήματος ημιζωής της, αλλά και λόγω του γεγονότος ότι μπορεί να επηρεαστεί από διάφορους παράγοντες, συμπεριλαμβανομένου και του ισοζυγίου ύδατος (149). Ένα άλλο παράδειγμα της ανακρίβειας στη χρήση της αλβουμίνης ως δείκτη θρέψης είναι το γεγονός πως συχνά βρίσκεται σε φυσιολογικά επίπεδα στον ορό ατόμων με ψυχογενή ανορεξία, μιας χαρακτηριστικής ομάδας με υποσιτισμό (150).

Διάφορες μελέτες προσπάθησαν να συσχετίσουν τα επίπεδα της CRP με την κατάσταση θρέψης και κατά συνέπεια με την πρόγνωση των ασθενών με καρκίνο. Τα αποτελέσματα έχουν δείξει πως υψηλά επίπεδα της συγκεκριμένης πρωτεΐνης αυξάνουν τον κίνδυνο θανάτου κατά 22,8 φορές στους ασθενείς με καρκίνο (151), άσχετα από το στάδιο της νόσου (152). Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός πως σε ασθενείς με διαφορετικούς τύπους καρκίνου, παρατηρείται ταυτόχρονα αύξηση της CRP με μείωση των επιπέδων

αλβουμίνης και τα επίπεδα αλβουμίνης αντανακλούν τόσο το μέγεθος της συστηματικής φλεγμονής, όσο και τα επίπεδα άλιπης μάζας σώματος (152). Έτσι, μία ερευνητική ομάδα εξέτασε την προγνωστική αξία του συνδυασμού αυξημένης συγκέντρωσης CRP και υποαλβουμιναιμίας σε 161 ασθενείς με ανεγχείρητο ΜΜΚΚΠ. Σε πολυπαραγοντικό μοντέλο ανάλυσης της επιβίωσης, αυτός ο συνδυασμός φάνηκε στατιστικά ισοδύναμος με αντίστοιχο συνδυασμό σταδίου της νόσου και επιπέδου απόδοσης των ασθενών για την πρόβλεψη της επιβίωσης (153).

Η παραπάνω παρατήρηση είχε ως αποτέλεσμα τη δημιουργία ενός προγνωστικού δείκτη πλέον γνωστού ως Glasgow Prognostic Score (GPS), ο οποίος συνδυάζει τα επίπεδα CRP και αλβουμίνης ορού και καθορίζεται ως εξής: ασθενείς με αυξημένη CRP (>10 mg/l) και υποαλβουμιναιμία (<3,5 g/l) παίρνουν 2 βαθμούς, ασθενείς στους οποίους μόνο μία από τις δύο μεταβολικές διαταραχές είναι παρούσα παίρνουν 1 βαθμό, και εκείνοι που δεν παρουσιάζουν τίποτε από τα 2 παίρνουν 0 βαθμούς. Παρόλα αυτά, η βαθμολογία 1 φαίνεται πιο συχνά να οφείλεται στην αυξημένη CRP. Αυτός ο προγνωστικός δείκτης που περιλαμβάνει τις τιμές της αλβουμίνης, αλλά δίνει έμφαση στην παρουσία φλεγμονής, έχει αξία ανεξάρτητα από το στάδιο της νόσου και είναι εύκολα μετρήσιμος (153).

3.3 ΕΡΓΑΛΕΙΑ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ & ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ

Τα διατροφικά εργαλεία που έχουν δημιουργηθεί είναι αρκετά και ποικίλουν στις παραμέτρους που χρησιμοποιούν ως μέσο αξιολόγησης της κατάστασης θρέψης ή του διατροφικού κινδύνου. Στα ευρέως χρησιμοποιούμενα ανήκουν: το Subjective Global Assessment (SGA) που είναι βασισμένο στο ιατρικό ιστορικό και την υποκειμενική ιατρική εξέταση (154), το Patient Generated - Subjective Global Assessment (PG-SGA) που βασίζεται στο πρώτο, αλλά είναι ειδικότερα διαμορφωμένο για τους ογκολογικούς ασθενείς (155), το Malnutrition Screening Tool (MST) που σύμφωνα με την ASPEN θεωρείται αρκετά γρήγορο εργαλείο (156), το Nutritional Risk Screening (NRS 2002) που συστήνεται από την ESPEN και είναι σχεδιασμένο να ανακαλύπτει τη δυσθρεψία και τους ασθενείς που βρίσκονται σε ανάλογο κίνδυνο σε ενδονοσοκομειακό περιβάλλον (157), το Mini Nutritional Assessment (MNA) σχεδιασμένο από τη NESTLE για γηριατρικούς ασθενείς (158) και το Malnutrition Universal Screening Tool (MUST) σχεδιασμένο από τον BAPEN για ενήλικους ασθενείς (159). Φυσικά υπάρχουν και άλλα παρόμοια εργαλεία, όπως το nutritional Risk index (NRI) (160), το Prognostic Nutritional Index (PNI) που προβλέπει τον

κίνδυνο μετά από χειρουργική επέμβαση (161) κ.ά.

Η αποδοτικότητα αυτών των εργαλείων έχει αξιολογηθεί με βάση την ικανότητά τους να προβλέπουν κλινικά αποτελέσματα σχετικά με την παρουσία δυσθρεψίας, όπως επιπλοκές, απόκριση στη θεραπεία, επιβίωση, διάρκεια νοσηλείας και υψηλότερα κόστη για τη νοσηλεία και την φροντίδα των ασθενών (162-164). Αποτελέσματα σχετικών μελετών χαρακτηρίζουν αυτά τα εργαλεία ως περισσότερο ή λιγότερο κατάλληλα για χρήση σε ογκολογικούς ασθενείς. Προσπάθειες για την πιστοποίηση της εγκυρότητας του MUST ως εργαλείο ανίχνευσης διατροφικού κινδύνου σε ογκολογικό πληθυσμό, έδειξαν ότι δεν ήταν κατάλληλο για χρήση σε αυτήν την περίπτωση, λόγω χαμηλής ειδικότητας και ευαισθησίας (165,166). Μία μελέτη κατέληξε πως το MST είναι κατάλληλο για εφαρμογή σε ογκολογικούς ασθενείς που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία (167), ενώ άλλη μελέτη έδειξε καλή προβλεπτική ικανότητα του NRI, αλλά συγκεκριμένα για μετεγχειρητικές επιπλοκές σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε επέμβαση για εκτομή όγκου στην κοιλιακή χώρα (168).

Στη συνέχεια παρουσιάζονται με μεγαλύτερη λεπτομέρεια τα εργαλεία που έχουν μελετηθεί ευρύτερα σε ογκολογικούς ασθενείς.

3.3.1 NRS 2002

Το NRS 2002 είναι ένα εργαλείο ανίχνευσης διατροφικού κινδύνου που δημιουργήθηκε από ομάδα εργασίας της ESPEN το 2002, με τη λογική πως μια νόσος αυξάνει τις διατροφικές ανάγκες του οργανισμού και οι συνήθεις ενδείξεις για διατροφική υποστήριξη δηλώνουν ήδη εγκατεστημένη σοβαρή δυσθρεψία. Κατά συνέπεια το ερωτηματολόγιο περιλαμβάνει μεταβλητές και για την κατάσταση θρέψης και για τη βαρύτητα της νόσου. Το τελικό άθροισμα του εργαλείου έχει εύρος από 0 έως 6 και αποδίδεται ως: 0 = καθόλου κίνδυνος, 1-2 = χαμηλός κίνδυνος, 3-4 = μέτριος κίνδυνος και >5 = υψηλός κίνδυνος. Για ηλικίες >70 ετών, προστίθεται ένας επιπλέον βαθμός. Άθροισμα ≥ 3 θεωρείται επαρκές για διατροφική αξιολόγηση περαιτέρω και πιθανή διατροφική παρέμβαση, ενώ για τα χαμηλότερες βαθμολογίες συστήνεται περιοδικός επανέλεγχος. Το εργαλείο αυτό έχει φανεί να έχει υψηλή διαγνωστική αξία και επαρκή επαναληψιμότητα ανάμεσα σε διαφορετικούς ερευνητές και έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως για την ανίχνευση του διατροφικού κινδύνου σε ανάμεικτους πληθυσμούς ασθενών (169).

Το 2003, κατά τη διάρκεια ενός επιστημονικού συμβουλίου στο Μιλάνο, μια ομάδα διαβούλευσης συγκαλέστηκε με στόχο να σχεδιάσει ένα πρωτόκολλο για την εκτίμηση του διατροφικού κινδύνου ογκολογικών ασθενών των εξωτερικών ιατρείων και τη συσχέτιση διαφόρων χαρακτηριστικών της νόσου με αυτόν, το οποίο ονομάστηκε SCRINIO (από τα αρχικά του SCReening the Nutritional status In Oncology). Από τους 1.453 ασθενείς που αξιολογήθηκαν, το 32% βρέθηκαν σε διατροφικό κίνδυνο κατόπιν αξιολόγησής τους με το NRS 2002. Έπειτα από πολυπαραγοντική ανάλυση, βαθμολογία ≥ 3 βρέθηκε να συσχετίζεται θετικά με την εντόπιση όγκου στον οισοφάγο ή το πάγκρεας, επίπεδο απόδοσης ≥ 2 , και παρουσία μετρίων έως σοβαρών επιπέδων ανορεξίας ή/και εξάντλησης (170-172). Τα αποτελέσματα συμφωνούν με εκείνα προηγούμενης μελέτης που είχε ως στόχο να εξετάσει την καταλληλότητα του NRS 2002 για εφαρμογή σε ογκολογικό πληθυσμό (173). Οι ερευνητές είχαν καταλήξει στο συμπέρασμα ότι πράγματι το εργαλείο διατηρεί την προβλεπτική του ικανότητα για τις επιπλοκές της δυσθρεψίας, ακόμη και έπειτα από προσαρμογή για συγχυτικούς παράγοντες λόγω της παρουσίας καρκίνου .

3.3.2 SGA & PG-SGA

Το SGA είναι ένα πιστοποιημένο εργαλείο διατροφικής αξιολόγησης, βασισμένο στο ιατρικό ιστορικό (μεταβολές στο βάρος, λήψη τροφής, γαστρεντερικά συμπτώματα, αλλαγές στη λειτουργική ικανότητα) και στη φυσική εξέταση (απώλεια υποδόριου λίπους, απώλεια μυϊκής μάζας, οίδημα). Η αξιολόγηση γίνεται από έναν ειδικό, ιατρό ή διαιτολόγο και εν τέλει κατηγοριοποιεί τους ασθενείς σε εκείνους με καλή θρέψη (A), μέτρια δυσθρεψία (B) και σοβαρή δυσθρεψία (C). Έχει εφαρμοστεί με επιτυχία στην αξιολόγηση κατάστασης θρέψης και στην πρόβλεψη επιπλοκών σε διαφορετικές ομάδες ασθενών και έχει συσχετισθεί με αντικειμενικές παραμέτρους (ανθρωπομετρικά και βιοχημικά δεδομένα), μεταβλητές νοσηρότητας (επίπτωση λοιμώξεων, χρήση αντιβιοτικών, διάρκεια νοσηλείας), καθώς και την ποιότητα ζωής. Έχει υψηλό βαθμό επαναληψιμότητας μεταξύ διαφορετικών αξιολογητών, όμως δεν έχει την ικανότητα να ανιχνεύει μικρότερες μεταβολές στην κατάσταση θρέψης που συχνά παρατηρούνται ακόμη και κατά τη διάρκεια της νοσηλείας (154,155,174).

Το PG-SGA αποτελεί μία εξέλιξή του. Αναπτύχθηκε ειδικά για ασθενείς με καρκίνο προσαρμόζοντας το ερωτηματολόγιο του SGA, με την προσθήκη ερωτήσεων που αφορούν στην παρουσία διατροφικών συμπτωμάτων και πρόσφατης απώλειας βάρους. Σχεδιάστηκε έτσι ώστε τα σχετικά με το ιατρικό ιστορικό ερωτήματα να μπορούν να

απαντηθούν απ' ευθείας από τον ασθενή, επιλέγοντας την κατάλληλη για εκείνους απάντηση από κλειστού τύπου ερωτήσεις. Στη συνέχεια, πραγματοποιείται η φυσική εξέταση από τον ειδικό. Θεωρείται ένα εύκολο εργαλείο διατροφικής αξιολόγησης που επιτρέπει τη γρήγορη αναγνώριση των ασθενών με καρκίνο που εμφανίζουν δυσθρεψία (154,155). Το τελικό αποτέλεσμα προκύπτει με άθροισμα βαθμών (scored). Έχει συσχετιστεί ερευνητικά με έναν αριθμό αντικειμενικών παραμέτρων (% απώλεια βάρους στο 6μηνο) και μεταβλητών νοσηρότητας (επιβίωση, διάρκεια νοσηλείας) (175,177). Παράλληλα, έχει μεγάλη ευαισθησία (98%), ειδικότητα (82%) και επαναληψιμότητα. Η θετική διαγνωστική του αξία βρέθηκε 95% και η αρνητική 93% (165).

Συγκεκριμένα, η εκδοχή αυτή με το άθροισμα πόντων παρέχει επίσης τη δυνατότητα κατάταξης των ασθενών σε εκείνους με καλή διατροφική κατάσταση, με μέτρια ή με σοβαρή δυσθρεψία. Αντίθετα όμως με την κατηγορική εκτίμηση του SGA, το scored PG-SGA δίνει το αποτέλεσμα σε συνεχή αριθμό. Όσο υψηλότερη η τιμή, τόσο πιο βαριά η δυσθρεψία. Συγκεκριμένα, βαθμολογία 0-1 δηλώνει απουσία κινδύνου, 2-3 χαμηλό κίνδυνο, 4-8 μέτριο κίνδυνο και ≥ 9 υποδεικνύει υψηλό κίνδυνο και άμεση ανάγκη για παρέμβαση. Έτσι, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως αντικειμενικό μέτρο που δείχνει το ευεργετικό αποτέλεσμα μιας διατροφικής παρέμβασης ή την επιβάρυνση του ασθενούς ανιχνεύοντας μικρότερες μεταβολές, σε αντίθεση με το απλό SGA που χωρίζει τους ασθενείς ομαδοποιώντας τους κατηγορικά. Παράλληλα, το τελικό σκορ δίνει και την κατεύθυνση για τον κατάλληλο τρόπο διατροφικής παρέμβασης. Στις συστάσεις παρέμβασης περιλαμβάνονται η διατροφική συμβουλευτική του ασθενούς και της οικογένειάς του και η αύξηση της πρόσληψης τροφής με τεχνικές όπως τα πόσιμα συμπληρώματα και η εντερική ή παρεντερική σίτιση (154,155). Το PG-SGA κρίθηκε κατάλληλο ως εργαλείο εκλογής για τους ασθενείς με καρκίνο από το την ομάδα διαιτολογικής πρακτικής στην ογκολογική διατροφή, του Αμερικανικού Διαιτολογικού Συλλόγου (Oncology Nutrition Dietetic Practice Group of the American Dietetic Association) (165).

Ερευνητικά, τα δύο αυτά εργαλεία έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως. Το PG-SGA χρησιμοποιήθηκε σε μία συγχρονική μελέτη που πραγματοποιήθηκε στη Ν. Κορέα και είχε σκοπό να μελετήσει την κατάσταση θρέψης σε ασθενείς με καρκίνο που υπόκεινται σε ακτινοθεραπεία. Οι 1000 ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη είχαν διαγνωσθεί με καρκίνο κεφαλής, τραχήλου, πνεύμονα ή πεπτικού. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως ο επιπολασμός της δυσθρεψίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας ήταν στο 39,2% (178). Άλλη

μελέτη σε πληθυσμό ασθενών με MMKKΠ αξιολόγησε την παρουσία δυσθρεψίας κατά τη διάρκεια των πρώτων συνεδριών χημειοθεραπείας. Ο μέσος ΔΜΣ ήταν 24,8 Kg/m², όμως όταν η αξιολόγηση έγινε με το SGA περισσότερο από το 60% του δείγματος βρέθηκε να είναι σε κατάσταση δυσθρεψίας και ήδη να έχει σημειώσει μία μέση απώλεια βάρους της τάξης του 8,4% (179).

Σε μία άλλη μελέτη που διερεύνησε τον επιπολασμό και την επίδραση της δυσθρεψίας σε αντίστοιχο πληθυσμό με τη χρήση του PG-SGA, 65% των ασθενών βρέθηκαν με καλή θρέψη, 28,3% με μετρίου βαθμού δυσθρεψία και 6,7% με σοβαρού βαθμού δυσθρεψία κατά τη διάγνωση. Μετά από ακτινοθεραπεία διάρκειας 4 εβδομάδων, ποσοστό 33,3% των ασθενών ήταν σε χειρότερη κατάσταση θρέψης συγκριτικά με την πρώτη αξιολόγηση. Ταυτόχρονα, πραγματοποιήθηκε και αξιολόγηση της ποιότητας ζωής με το έγκυρο για ασθενείς με καρκίνο ερωτηματολόγιο European Organization for Research and Treatment of Cancer quality-of-life core questionnaire (EORTC QLQ-C30). Τα αποτελέσματα έδειξαν ισχυρή θετική συσχέτιση ανάμεσα στην παρουσία δυσθρεψίας και την υποβαθμισμένη ποιότητα ζωής των ασθενών, τόσο κατά τη διάγνωση, όσο και έπειτα από τις 4 εβδομάδες θεραπείας. Συγκεκριμένα, ανάλυση παλινδρόμησης έδειξε πως 26% της διακύμανσης της ποιότητας ζωής ερμηνεύτηκε από τη βαθμολογία του PG-SGA (180).

3.3.3 MNA

Το MNA είναι ένα ερωτηματολόγιο 18 ερωτήσεων που αρχικά δημιουργήθηκε ως εργαλείο διατροφικής αξιολόγησης για εφαρμογή σε άτομα τρίτης ηλικίας χωρίς νεοπλασματικές νόσους (181). Οι ερωτήσεις που το αποτελούν χωρίζονται σε δύο κύριες ομάδες. Η πρώτη περιλαμβάνει ερωτήσεις που διερευνούν τις αλλαγές στην από του στόματος πρόσληψη τροφής, στο σωματικό βάρος, την κινητικότητα, το στρες και το ΔΜΣ. Μια βαθμολογία < 11 σε αυτό το κομμάτι, δηλώνει δυσθρεψία και είναι το κατώφλι για αξιολόγηση περαιτέρω. Η δεύτερη ομάδα ερωτήσεων που ακολουθούν περιλαμβάνει το ιατρικό ιστορικό, ειδικότερες ερωτήσεις για τις διατροφικές συνήθειες και μετρήσεις περιφερειών σώματος. Το συνολικό άθροισμα υπολογίζεται με μέγιστο τους 30 βαθμούς. Βαθμολογία > 23,5 δηλώνει επαρκή σίτιση (A), βαθμολογία 17-23,5 δηλώνει κίνδυνο δυσθρεψίας (B) και βαθμολογία < 17 δηλώνει δυσθρεψία (C) (181,182).

Μελέτες με τη χρήση του MNA έχουν πραγματοποιηθεί στη χώρα μας, σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα. Συγκεκριμένα, σε μελέτη που συμμετείχαν 115 ασθενείς, το 23,5%

βρέθηκε σε καλή κατάσταση θρέψης, το 51,3% σε κίνδυνο δυσθρεψίας και το 25,2% ήδη σε κατάσταση δυσθρεψίας κατά τη διάγνωση, ενώ ένα 62,6% από το σύνολο του δείγματος είχε $\Delta\text{M}\Sigma > 25 \text{ Kg/m}^2$. Όταν η βαθμολογία στο MNA ελέγχθηκε στατιστικά ως συνεχής μεταβλητή, βρέθηκε να έχει σημαντική θετική συσχέτιση με την αιμοσφαιρίνη και την αλβουμίνη και αρνητική με τη CRP ορού (183).

Σε άλλη παρόμοια μελέτη με δείγμα 122 άτομα που έπασχαν από καρκίνο του πνεύμονα, έγινε επίσης αξιολόγηση της κατάστασης θρέψης των ασθενών με το MNA και υπολογισμός του GPS. Παράλληλα, έγινε αξιολόγηση της παρουσίας αγχώδους διαταραχής και κατάθλιψης με ένα πιστοποιημένο εργαλείο, το Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). Τα αποτελέσματα έδειξαν πως το 30,3% των ασθενών είχαν καλή θρέψη, το 60,7% ήταν σε κίνδυνο δυσθρεψίας και το 9% παρουσίαζαν δυσθρεψία. Αντίστοιχα, το 27,9% είχε βαθμολογία = 0 στο GPS, 50,8% είχε βαθμολογία = 1 και 21,3% είχε βαθμολογία 2. Όσον αφορά στην ψυχική υγεία, 64,8% δεν παρουσίαζε κατάθλιψη, 27,9% εμφάνιζε σημεία πιθανής κατάθλιψης και 7,4% εμφάνιζε σοβαρή κατάθλιψη. Τα ποσοστά σχετικά με την ύπαρξη αγχώδους διαταραχής ήταν σχετικά παρόμοια, με 54,9% να μην εμφανίζει κάποια διαταραχή, 38,5% με πιθανή διαταραχή και 6,6% με βαρύτερα συμπτώματα αγχώδους διαταραχής. Η στατιστική ανάλυση έδειξε σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ της βαθμολογίας στο MNA και της παρουσίας / βαρύτητας της κατάθλιψης, αλλά και της σοβαρότητας της φλεγμονής. Επίσης, η ομάδα των ασθενών με καλύτερη θρέψη είχε στατιστικά σημαντικά μακρύτερο διάστημα επιβίωσης από τη στιγμή της διάγνωσης, ενώ το αντίστροφο ίσχυε για την ομάδα με την τιμή 2 στο GPS (184).

Σε ακόμη μία μελέτη σε 114 ασθενείς με MMKKΠ συγκεκριμένα, 29,0% αυτών είχαν καλή θρέψη, 41,2% ήταν σε κίνδυνο δυσθρεψίας και 29,8% είχαν δυσθρεψία κατά τη διάγνωση, ενώ ο μέσος $\Delta\text{M}\Sigma$ του συνολικού δείγματος ήταν $24,6 \text{ Kg/m}^2$. Τα επίπεδα της IL-8 του ορού είχαν στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση με το $\Delta\text{M}\Sigma$ και θετική με το ιστορικό απώλειας βάρους, αλλά επίσης διέφεραν σημαντικά και ανάμεσα στις ομάδες όπως αξιολογήθηκαν από το MNA, με τα επίπεδα της κυτταροκίνης να είναι υψηλότερα σε εκείνους με δυσθρεψία. Αυτό υποδηλώνει πως η κυτταροκίνη αυτή πέρα από το ρόλο της ως παράγοντας αγγειογένεσης του όγκου, πιθανότατα να συμμετέχει και στο μηχανισμό της καχεξίας (185).

Τέλος, σε μελέτη στην οποία συμμετείχαν 173 ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του πνεύμονα, αξιολόγηση πριν την έναρξη της θεραπείας έδειξε πως 27,8% ήταν σε καλή

κατάσταση θρέψης, 46,2% σε κίνδυνο και 26,0% ήδη σε δυσθρεψία. Χαρακτηριστικό είναι το γεγονός πως το 45,0% δήλωσε απώλεια σωματικού βάρους >5% τους τελευταίους 3 μήνες πριν τη διάγνωση, ενώ από τους ασθενείς με σοβαρή δυσθρεψία υπήρχε ένα 20,5% που δεν έφτανε αυτή την απώλεια. Στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις βρέθηκαν ανάμεσα στη βαθμολογία του MNA και άλλες μεταβλητές. Συγκεκριμένα, αρνητική συσχέτιση με τα επίπεδα των IL-6 και IL-8, την ανάγκη για νοσηλεία και τη διάρκειά της, τον αριθμό των μεταστάσεων, την παρουσία μετάστασης στον εγκέφαλο και το επίπεδο απόδοσης. Αντίθετα η συσχέτιση ήταν θετική με την απόκριση στη θεραπεία. Σε επανέλεγχο έπειτα από ένα μέσο διάστημα 24 μηνών, φάνηκε ότι η επιβίωση των ασθενών είτε σε διατροφικό κίνδυνο (6,6 μήνες, MNA B), είτε σε δυσθρεψία (2,07 μήνες, MNA C) ήταν στατιστικά σημαντικά μικρότερη από εκείνη των ασθενών με επαρκή θρέψη (17,3 μήνες, MNA A) (186).

Μελέτη που συνέκρινε το MNA με το PG-SGA ως μέθοδο αναφοράς σε 157 ασθενείς με καρκίνο κατέληξε πως και τα δύο εργαλεία είχαν την ίδια ευαισθησία στην κατάταξη των ασθενών, όμως το MNA είχε μικρότερη ειδικότητα (187). Δόθηκε έμφαση βέβαια στο γεγονός ότι το PG-SGA απαιτεί εκπαιδευμένο στη χρήση του προσωπικό για να ολοκληρωθεί και ίσως αυτό είναι τροχοπέδη για την ευρεία χρήση του. Ειδικότερα όμως στην υπο-ομάδα των ηλικιωμένων ασθενών με καρκίνο, τα αποτελέσματα και από τα δύο εργαλεία ήταν εξίσου ακριβή (187).

3.4 ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΗΣ ΠΡΟΣΛΗΨΗΣ

Η εκτίμηση της διαιτητικής πρόσληψης μπορεί να επιτευχθεί με τρεις τρόπους, το ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων (Food Frequency Questionnaire, FFQ), το ημερολόγιο καταγραφής τροφίμων και την ανάκληση 24ώρου. Κάθε μία έχει τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματά της, που αναφέρονται περιληπτικά στη συνέχεια. Μέχρι στιγμής, καμία από αυτές τις μεθόδους δεν έχει αξιολογηθεί για την εγκυρότητα και την αποτελεσματικότητά της σε πληθυσμούς με νεοπλασίες.

3.4.1 ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ

Το FFQ είμαι μία μέθοδος που σκοπό έχει να καταγράψει τη μέση διαιτητική πρόσληψη του εξεταζόμενου για μία μακρά περίοδο, συνήθως κατά το τελευταίο έτος. Τα περισσότερα από τα ερωτηματολόγια αυτού του είδους περιλαμβάνουν τόσο τα είδη των τροφίμων,

συχνά κατηγοριοποιημένα σε ομάδες, όσο και κάποια ενδεικτική ποσότητα – μερίδα (188). Δεν θεωρείται χρονοβόρος διαδικασία, διότι ο εξεταζόμενος μπορεί να τα συμπληρώσει μόνος του σε λίγα λεπτά, επιλέγοντας για το κάθε τρόφιμο την κλειστού τύπου απάντηση που είναι πιο κοντά στις συνήθειές του.

Από την άλλη, στηρίζεται εξ ολοκλήρου στην ικανότητα του εξεταζόμενου να αξιολογήσει την πρόσληψη τροφής που είχε κατά ένα μεγάλο χρονικό διάστημα. Αυτό μπορεί να αποτελέσει εμπόδιο στην ακρίβεια της πληροφορίας, εάν οι διατροφικές συνήθειες δεν είναι πάντοτε σταθερές, όπως για παράδειγμα συμβαίνει λόγω της εποχικότητας των τροφίμων, της διακύμανσης του κόστους τους ή των πρόσφατων αλλαγών στη δίαιτα λόγω κάποιας ασθένειας. Επίσης, δεν υπάρχει η δυνατότητα για καταγραφή των συνδυασμών των τροφίμων σε κάθε γεύμα, την κατανομή των θρεπτικών συστατικών σε ύψους 24ώρου, καθώς και της ακριβούς ανάλυσης των δεδομένων σε θρεπτικά συστατικά, λόγω της κατάταξης των τροφίμων σε ομάδες (189).

3.4.2 ΗΜΕΡΟΛΟΓΙΟ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ

Κατά την εφαρμογή της συγκεκριμένης μεθόδου, ο εξεταζόμενος καλείται να καταγράψει λεπτομερώς (είδος και ποσότητα) οποιοδήποτε τρόφιμο ή ποτό καταναλώσει για ένα μικρό χρονικό διάστημα, συνήθως για τρεις ημέρες. Το πλεονέκτημα της καταγραφής είναι πως ελαχιστοποιείται η πιθανότητα σφάλματος, διότι δε χρειάζεται καλή μνήμη από μέρους του εξεταζόμενου, και ειδικότερα εάν τα τρόφιμα ζυγίζονται μπορεί να επιτευχθεί πολύ μεγάλη ακρίβεια σε σχέση με την πραγματική κατανάλωση.

Όπως είναι φυσικό, η μέθοδος παρουσιάζει και ορισμένα μειονεκτήματα. Συγκεκριμένα, συχνά οι εξεταζόμενοι τροποποιούν τη συνήθη κατανάλωσή τους, είτε για να διευκολύνουν τη διαδικασία (πχ ελλείψεις σε γνώσεις παρασκευής σύνθετων τροφίμων συχνά τους αποτρέπουν από το να τα καταναλώσουν), είτε προκειμένου η διατροφή τους να φαίνεται περισσότερο συμβατή με κάποιο πρότυπο υγιεινής διατροφής (190). Επίσης, φαίνεται ότι μετά το πέρας τριών ημερών, λίγοι εξεταζόμενοι συνεχίζουν τη διαδικασία με την ίδια προσοχή (191), ενώ βασική είναι και η ικανότητα του εξεταζόμενου να χρησιμοποιεί το γραπτό λόγο και απλές μαθηματικές έννοιες για την ορθή καταγραφή της διαιτητικής πρόσληψης (189).

3.4.3 ΑΝΑΚΛΗΣΗ 24ΩΡΟΥ

Η ανάκληση 24ώρου απαιτεί και τη συμμετοχή του ερευνητή, ο οποίος μέσα από μία σύντομη συνέντευξη καταγράφει το είδος και την ποσότητα τροφής που κατανάλωσε ο εξεταζόμενος κατά τη διάρκεια της προηγούμενης ημέρας (188). Με αυτόν τον τρόπο, η καταγραφή είναι εφικτή ακόμη και για άτομα που δυσκολεύονται με τη γραφή και την ανάγνωση. Επίσης, μειώνει το σφάλμα λόγω εσκεμμένης τροποποίησης της διαίτας, καθώς συνήθως ο εξεταζόμενος μπορεί να μη γνωρίζει εκ των προτέρων ποια ημέρα θα κληθεί να απαντήσει στον ερευνητή (189).

Τα προβλήματα που προκύπτουν από την εφαρμογή της μεθόδου έχουν να κάνουν κυρίως με το κατά πόσο η πληροφορία από μία μόνο ημέρα μπορεί να είναι αντιπροσωπευτική της συνήθους κατανάλωσης (192), καθώς η μεταβλητότητα της διατροφής ανάμεσα σε διαφορετικές ημέρες έχει φανεί μεγάλη (193). Για την αποφυγή των παραπάνω σφαλμάτων, συστήνεται η λήψη ανακλήσεων για περισσότερες από μία ημέρες, κατά προτίμηση όχι διαδοχικές (189). Επίσης, στα μειονεκτήματα συγκαταλέγονται η τάση του εξεταζόμενου να συγχέει τα τρόφιμα που κατανάλωσε την προηγούμενη ημέρα με αυτά που συνήθως καταναλώνει (194) και η ανακρίβεια στην εκτίμηση και περιγραφή της μερίδας, ειδικότερα μετά το πέρασ ορισμένου χρόνου (18,195).

3.4.4 ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΩΝ ΜΕΘΟΔΩΝ ΣΕ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Όπως προαναφέρθηκε, δεν υπάρχουν ερευνητικά δεδομένα σχετικά με την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και αξιοπιστίας των παραπάνω μεθόδων σε ογκολογικούς ασθενείς και ελάχιστες μελέτες τα έχουν χρησιμοποιήσει στην πράξη.

Μία μελέτη χρησιμοποίησε ένα ημι-ποσοτικό FFQ που συμπεριελάμβανε 131 είδη τροφίμων και συμπληρώματα διατροφής (196), για την εκτίμηση της πρόσληψης καροτενοειδών, τοκοφερολών και λιπαρών οξέων με δείγμα διακόσιους ασθενείς με καρκίνους του παχέος εντέρου, του μαστού και νευροενδοκρινείς, που λάμβαναν χημειοθεραπευτική αγωγή. Η ανάλυση συσχέτισης της εκτιμηθείσας πρόσληψης με τα επίπεδα των συγκεκριμένων συστατικών στο πλάσμα των ασθενών έδειξε αποτελέσματα συνεπή με τα αντίστοιχα μελετών σε υγιείς πληθυσμούς. Συνεπώς, το συγκεκριμένο ερωτηματολόγιο θα μπορούσε να αποτελέσει ένα καλό μέσο αξιολόγησης της διαιτητικής πρόσληψης ασθενών που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία (197).

Μία άλλη μελέτη με δείγμα 100 ασθενείς με καρκίνους του μαστού, του πνεύμονα, των οστών και μαλακών μορίων, χρησιμοποίησε 3ήμερο ημερολόγιο καταγραφής για τη διατροφική αξιολόγησή τους. Τα αποτελέσματα έδειξαν μία μέση θερμιδική πρόσληψη στις 1608 Kcal/ημέρα και αρκετές ελλείψεις σε μικροθρεπτικά συστατικά, όπως η βιταμίνη C και το μαγνήσιο (198)

4. ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΕΣ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ

Παρόλο που για αρκετές ασθένειες υπάρχουν ακριβείς διατροφικές συστάσεις από τους αντίστοιχους οργανισμούς, κάτι τέτοιο δεν ισχύει για τους ασθενείς με καρκίνο.

4.1 ΕΝΕΡΓΕΙΑ

Λόγω των μεταβολικών διαταραχών και της συστηματικής φλεγμονής, ο REE των ασθενών με καρκίνο άνω πεπτικού και πνεύμονα συνήθως είναι αυξημένος. Η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Κλινικής Διατροφής και Μεταβολισμού (ESPEN) στις τελευταίες οδηγίες της για τους ασθενείς με ανεγχείρητο καρκίνο προτείνει τη χορήγηση 30-35 Kcal/KgΣΒ για περιπατητικούς ασθενείς και 20-25 Kcal/KgΣΒ για τους κληήρεις. Η παρεχόμενη ενέργεια πρέπει να προέρχεται από συνδυασμό υδατανθράκων και λιπιδίων, με τα λιπαρά οξέα να θεωρούνται ένα σημαντικό υπόστρωμα, λόγω της μειωμένης ανοχής στη γλυκόζη και της αυξημένης οξειδωσης των λιπιδίων (3).

4.2 ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ

Η απαραίτητη προμήθεια αζώτου για τους ογκολογικούς ασθενείς είναι κάτι που επίσης είναι ακόμη υπό μελέτη. Ο πρωτεϊνικός καταβολισμός είναι έντονος και η διαιτητική πρόσληψη είναι απαραίτητη προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί η απώλεια μυϊκής μάζας. Οι συστάσεις ποικίλουν από το ελάχιστο του 1 g/kgΣΒ/ημέρα, μέχρι μια στοχευόμενη πρόσληψη των 1.2–2 g/kgΣΒ/ ημέρα (3).

4.3 ΠΟΛΥΑΚΟΡΕΣΤΑ ΛΙΠΑΡΑ ΟΞΕΑ

Είναι γνωστό πως το είδος των λιπαρών που καταναλώνει κανείς μπορεί να επηρεάσει τη γενικότερη κατάσταση της υγείας του, αλλά και την εξέλιξη μιας νόσου. Έχει επιβεβαιωθεί με στοιχεία από μελέτες ότι μια διατροφή πλούσια σε κορεσμένα λιπαρά οξέα σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης και ανάπτυξης διαφόρων ειδών καρκίνων (199-201). Από τα πολυακόρεστα, τα ω-6 φαίνονται να προωθούν την ανάπτυξη του όγκου, την αγγειογένεση και τη δημιουργία μεταστάσεων, καθώς και την ανοσολογική απόκριση και τη φλεγμονή (202,203). Αντίθετα, τα ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα είναι γνωστά για τις ευεργετικές τους ιδιότητες τόσο σε άλλες παθήσεις, όπως τα καρδιαγγειακά νοσήματα (204), όσο και στον καρκίνο (202,205,206). Συγκεκριμένα, επιδημιολογικά στοιχεία

υποστηρίζουν πως διατροφικά πρότυπα πλούσια σε ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, όπως η Μεσογειακή και η Ιαπωνική διατροφή σχετίζονται με χαμηλότερη επίπτωση του καρκίνου στον πληθυσμό (207,208).

4.3.1 ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΟΙ ΜΟΡΙΑΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ

Παρόλο που ο ακριβής μηχανισμός δράσης τους στην παθοφυσιολογία του καρκίνου δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί, η πιθανότερη αιτία φαίνεται να είναι η μειωμένη παραγωγή προφλεγμονωδών μορίων, καθώς τα ω-3 αντικαθιστούν μόρια αραχιδονικού οξέος στις κυτταρικές μεμβράνες ενός τύπου μακροφάγων και έτσι αναστέλλουν το μονοπάτι της κυκλοοξυγενάσης-2 (COX-2), μειώνοντας την παραγωγή μορίων που προάγουν την αγγειογένεση (209,210).

Συγκεκριμένα, ένα ω-3 πολυακόρεστο λιπαρό οξύ που βρίσκεται σε υψηλές συγκεντρώσεις στα ιχθυέλαια, το εικοσαπενταενοϊκό οξύ (EPA) έχει παρουσιάσει σημαντικές αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, αναστέλλοντας τη σύνθεση προφλεγμονωδών κυτταροκινών και την καθυστέρηση της απόκρισης οξείας φάσης στους ογκολογικούς ασθενείς (211-213). Επιπλέον, μπορεί να αναστείλει τον PIF και κατά συνέπεια την ενεργοποίηση του πρωτεολυτικού συστήματος της ουμπικιίνης (214). Το EPA μαζί με το δοκοσαεξαενοϊκό οξύ (DHA) αποτελούν τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα με την πιο ισχυρή αντιφλεγμονώδη δράση, καθώς έχουν άμεσα αποτελέσματα στην καταστολή της σύνθεσης της προσταγλανδίνης-E2 και άλλων προφλεγμονωδών παραγόντων, όπως της IL-1 και του TNF-α (215-217). Επίσης, το EPA έχει την ικανότητα να αυξάνει την έκφραση των υποδοχέων γλυκόζης GLUT-4 στους σκελετικούς μύες, αυξάνοντας με αυτόν τον τρόπο την ινσουλινοευαισθησία και πιθανόν επάγοντας αναβολικούς μηχανισμούς (218).

Σημαντική φαίνεται να είναι η επίδραση των ω-3 στον κυτταρικό θάνατο καρκινικών κυττάρων μέσω της απόπτωσης (219,220). Αποτελέσματα εργαστηριακών μελετών επιβεβαιώνουν πως το EPA και το DHA μπορούν να επάγουν την απόπτωση σε ανθρώπινα καρκινικά κύτταρα του παγκρέατος τόσο *in vitro* όσο και *in vivo* (221,222).

4.3.2 ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΚΑΤΑ ΤΗΣ ΚΑΧΕΞΙΑΣ

Τα στοιχεία από μελέτες που χρησιμοποίησαν ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα για την καθυστέρηση της εμφάνισης ή την αναστροφή του συνδρόμου της καρκινικής καχεξίας

είναι στην πλειοψηφία τους ενθαρρυντικά.

Όσον αφορά στη σύσταση σώματος, τέσσερις πρόσφατες κλινικές δοκιμές έδειξαν πως συμπληρωματική χορήγηση EPA (1.100-2.400 mg/ημέρα) είχε ως αποτέλεσμα αύξηση, διατήρηση ή σημαντικά μικρότερη απώλεια άλιπης μάζας σώματος σε σχέση με τις ομάδες ελέγχου, σε ασθενείς με καρκίνους πνεύμονα, οισοφάγου, κεφαλής και τραχήλου (223-226). Από την άλλη πλευρά, δύο μεγάλες τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές φάσης III απέτυχαν να αναδείξουν κάποιο όφελος του EPA στη συντήρηση ή την αύξηση της άλιπης μάζας σώματος (227-229). Κάποια άλλη κλινική δοκιμή φάσης II, έδειξε ότι τα ω-3 μπορούν όντως να προωθήσουν τη σταθεροποίηση ή την αύξηση του βάρους, αλλά με χορήγηση της διπλάσιας από τη συνήθη δόση που χρησιμοποιείται στις μελέτες, δηλαδή με 4.700 mg/ημέρα (230).

Βελτίωση όμως έχει παρατηρηθεί και στην ποιότητα ζωής, συμπεριλαμβανομένης της ψυχικής υγείας των ασθενών, καθώς η εμφάνιση κλινικής κατάθλιψης ενισχύεται από την παρουσία των μορίων φλεγμονής που επίσης ευθύνονται και για την καχεξία (231). Αποτελέσματα από σχετικά πρόσφατες μελέτες αναφέρουν βελτίωση στη γενικότερη ποιότητα ζωής (αίσθημα εξάντλησης, πόνος, αδυναμία διεκπεραίωσης καθημερινών λειτουργιών) μετά από χορήγηση ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων σε δοσολογία 500-2.200 mg/ημέρα (232,233)

4.3.3 ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΗΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ & ΤΗΝ ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Ακόμη, φαίνεται πως η χορήγηση των ω3 μπορεί να μειώσει το επίπεδο τοξικότητας της αντικαρκινικής θεραπείας, αυξάνοντας ταυτόχρονα την αποτελεσματικότητά της. Μία μελέτη παρέμβασης σε ασθενείς με ΜΜΚΚΠ έδειξε πως η χορήγηση συμπληρώματος EPA/DHA σε δοσολογία 2.500 mg/ημέρα κατά τη διάρκεια χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα, οδήγησε σε διπλασιασμό του ρυθμού απόκρισης στη θεραπεία σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Επίσης, οι ασθενείς στην ομάδα παρέμβασης κατάφεραν να λάβουν θεραπεία για 3 εβδομάδες περισσότερο και να παρουσιάσουν τάση για αυξημένο διάστημα επιβίωσης (234). Σε παρόμοια μελέτη, η χορήγηση 510 mg EPA και 340 mg DHA παράλληλα με τη χημειοθεραπευτική αγωγή (σισπλατίνη και γεμισιταμπίνη), οδήγησε σε μείωση των επιπέδων της IL-6 και των τιμών οξειδωτικού στρες στην ομάδα παρέμβασης σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (235). Επιπλέον, τα δύο αυτά ήδη πολυακόρεστων λιπαρών οξέων έχουν δείξει πως μπορούν να αυξήσουν την ευαισθησία των καρκινικών

κυττάρων στη θεραπεία με ιρινοτεκάνη και ταυτόχρονα να προστατεύσουν τους υγιείς ιστούς και να μειώσουν γαστρεντερικά συμπτώματα που οφείλονται στην τοξικότητα (207).

4.3.5 ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥΣ - ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ

Παρόλα τα θετικά ευρήματα των παραπάνω μελετών, υπάρχουν ορισμένοι περιορισμοί στη χρήση συμπληρωμάτων με ω-3 στη θεραπεία του καρκίνου. Ένας σημαντικός αριθμός ασθενών παρουσιάζει συμπτώματα ναυτίας και αίσθηση παλινδρόμησης με οσμή ψαριού όταν καταναλώνει το συμπλήρωμα στις δόσεις που παρουσιάζουν θεραπευτική δράση (236). Ακόμη, υπάρχουν βάσιμες ενδείξεις πως ορισμένα ιχθυέλαια όπως το 12-οξο-5,8,10-επταδεκα-τριεν-οϊκό οξύ (KHT), εμπλέκονται σε μηχανισμούς αντίστασης στη χημειοθεραπεία (237), οπότε είναι σημαντικό τα συμπληρώματα EPA / DHA που χορηγούνται να είναι υψηλής καθαρότητας.

Αξίζει ακόμη να αναφερθεί πως χαρακτηριστικό πρόβλημα στην αξιοπιστία των μελετών με χορήγηση πολυακόρεστων αποτέλεσε η κακή συμμόρφωση όπως αποδείχθηκε από αιματολογική ανάλυση, καθώς πολλοί ασθενείς παρέλειπαν συχνά τη δόση του συμπληρώματος, ενώ ένα σημαντικό ποσοστό από τις ομάδες ελέγχου έπαιρναν αυθαίρετα και χωρίς να ενημερώσουν τους ερευνητές αντίστοιχο συμπλήρωμα, πιστεύοντας πως θα εξασφάλιζαν μία καλύτερη έκβαση της υγείας τους (234).

Η ESPEN στις τελευταίες οδηγίες της σχετικά με την υποστήριξη ασθενών με ανεγχείρητους καρκίνους αναφέρει πως <<τα δεδομένα είναι αντικρουόμενα προς το παρόν και δεν είναι δυνατόν να υπάρξει ασφαλές συμπέρασμα όσον αφορά τη χρήση του EPA στη βελτίωση της κατάστασης θρέψης ή της λειτουργικότητας των ασθενών>> (3). Στις αντίστοιχες συστάσεις του Αμερικανικού Συλλόγου Διαιτολόγων (American Dietetic Association, ADA), αναφέρεται πως <<η χρήση συμπληρώματος ω-3 λιπαρών οξέων ως αντικαχεκτικού παράγοντα στους ασθενείς με παγκρεατικό καρκίνο δε συστήνεται. Το EPA ως κάψουλα ή μέσα σε ειδικό / ιατρικό τρόφιμο δεν έχει συσχετισθεί με αύξηση στην άλιπη μάζα σώματος. Τα στοιχεία που προβάλλουν τα ιχθυέλαια ως σταθεροποιητή ΣΒ ή παράγοντα αύξησης ΣΒ είναι αντικρουόμενα και επιπλέον υπάρχει κίνδυνος αλληλεπιδράσεων με φαρμακευτική αγωγή (αντιπηκτικά ή αντιυπερτασικά φάρμακα)>>, Βαθμός Ισχύος: Δυνατός) (238).

Αντιθέτως, σε μια πολύ πρόσφατη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, αναφέρεται πως τα σχετικά ερευνητικά δεδομένα είναι πλέον επαρκή και ενθαρρυντικά για τη συμπληρωματική χορήγηση ιχθυελαίων (>3000 mg/ημέρα) ή EPA/DHA (>1000 mg/ημέρα και 800 mg/ημέρα αντίστοιχα) στα πλαίσια της αντικαρκινικής θεραπείας, εφόσον ληφθεί υπόψη και η καθαρότητα των σκευασμάτων (236).

4.4 ANTIOΞΕΙΔΩΤΙΚΑ

Ο διαταραγμένος μεταβολισμός και η ύπαρξη φλεγμονής επίσης αυξάνουν σημαντικά το οξειδωτικό στρες του οργανισμού και πιθανόν να αυξάνουν και τις ανάγκες σε βιταμίνες και άλλα μικροθρεπτικά συστατικά.

Τα ερευνητικά αποτελέσματα φαίνονται να δίνουν ενδιαφέροντα στοιχεία. Μελέτη που είχε ως στόχο την αξιολόγηση της αντιοξειδωτικής ικανότητας ασθενών με ΜΜΚΚΠ, συνέκρινε τα μη ενζυμικά αντιοξειδωτικά πλάσματος ανάμεσα σε 49 ασθενείς και σε 60 υγιή άτομα. Τα επίπεδα της ρετινόλης, της α-τοκοφερόλης, του β-καροτενίου, του λυκοπενίου, της β-κρυπτοξανθίνης, του σεληνίου και του ψευδαργύρου βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερα στους ασθενείς σε σύγκριση με εκείνα της ομάδας ελέγχου. Επίσης, κατόπιν διατροφικής αξιολόγησης με χρήση του SGA, οι ασθενείς που είχαν σκορ C είχαν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα σεληνίου σε σύγκριση με τους ασθενείς με σκορ A. Διαφορά παρατηρήθηκε και όταν οι ασθενείς χωρίστηκαν ανάλογα με το επίπεδο απόδοσης, καθώς εκείνοι με τιμή 3-4 είχαν πολύ χαμηλότερα επίπεδα β-καροτενίου και σεληνίου σε σύγκριση με εκείνους με τιμή 0-1. Αυτά τα ευρήματα πιθανόν να οφείλονται ταυτόχρονα στη μειωμένη διατροφική πρόσληψη και στο γεγονός πως τα αντιοξειδωτικά στοιχεία χρησιμοποιούνται για την εξάλειψη των ελευθέρων ριζών που είναι ιδιαίτερα αυξημένες κατά τα εξελιγμένα στάδια της νόσου (239).

4.4.1 BITAMINH A & β-KAROTENIO

Τα ρετινοειδή και ειδικότερα το β-καροτένιο έχουν χρησιμοποιηθεί σε μελέτες παρέμβασης για τον έλεγχο της επίδρασής τους στην ογκογένεση. Η α-Tocopherol, β-Carotene Cancer Prevention Study (ATBC) αποτέλεσε μια διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη πρωτογενούς πρόληψης που πραγματοποιήθηκε στη Φιλανδία. Οι συμμετέχοντες ήταν υγιείς καπνιστές άνδρες στους οποίους χορηγήθηκε β-καροτένιο σε δόση 20 mg/ημέρα, α-τοκοφερόλη 50 mg/ημέρα, και τα δύο ταυτόχρονα ή εικονικό σκεύασμα (240). Παρόμοια ήταν και η β-

Carotene and Retinol Efficacy Trial (CARET), μελέτη που συμπεριέλαβε εθελοντές και των δύο φύλων με αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση καρκίνου του πνεύμονα και στους οποίους χορηγήθηκαν β-καροτένιο σε δόση 30 mg/ημέρα και εστέρας ρετινόλης σε δόση 25.000 UI/ημέρα (241). Τον ίδιο σκοπό είχε και η Physicians' Health Study II (PHS II), μελέτη που εξέτασε την επίδραση συμπληρώματος β-καροτενίου 50 mg κάθε δεύτερη ημέρα σε υγιείς ενήλικες άνδρες >50 ετών (242). Και οι τρεις μελέτες κατέληξαν στο συμπέρασμα πως το β-καροτένιο μείωσε την καρκινογένεση και τη θνητότητα σε μη καπνιστές, ήταν ευεργετικό για τους πρώην καπνιστές, αλλά αύξησε τον κίνδυνο για καρκίνο του πνεύμονα στους καπνιστές. Ο μοριακός μηχανισμός πίσω από αυτή την παρατήρηση δεν είναι ξεκάθαρος, αλλά θεωρείται πως καθώς τα ρετινοειδή αυξάνουν την έκφραση του κυτοχρώματος P450 και κατά συνέπεια επιταχύνουν το μεταβολισμό των ξενοβιοτικών, αυξάνουν τη βιοδραστικότητα των καρκινογόνων ουσιών του καπνού (243-245).

Μετα-ανάλυση τριών τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών πάνω στη δευτερογενή πρόληψη του καρκίνου δεν έδειξε επίδραση της βιταμίνης A στην υποτροπή της νόσου, την πενταετή επιβίωση ή το θάνατο (246).

4.4.2 BITAMINH E

Στην προοπτική μελέτη Diet, Cancer and Health Study που πραγματοποιήθηκε στη Δανία, η διαιτητική κατανάλωση βιταμίνης E συσχετίστηκε αρνητικά με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα (247). Το αποτέλεσμα αυτό δε συμφωνεί με εκείνο της ATBC, που δε βρήκε κάποια επίδραση της συμπληρωματικής χορήγησης α-τοκοφερόλης στην πρόληψη νεοπλασιών (240). Επίσης, δε βρέθηκε κάποια διαφορά στη γονιδιακή έκφραση καρκινικών ηπατικών κυττάρων HepG2, όταν σε αυτά χορηγήθηκε in vitro βιταμίνη E, συνθετική και φυσική (248).

4.4.3 ΣΕΛΗΝΙΟ

Το σελήνιο είναι ένα απαραίτητο ιχνοστοιχείο που συμμετέχει στην αντιοξειδωτική προστασία του οργανισμού μετά την ενσωμάτωσή του σε διάφορες πρωτεΐνες, τις σεληνοπρωτεΐνες. Υπάρχουν αποτελέσματα διαφόρων μελετών που υποστηρίζουν ότι το σελήνιο, τόσο το οργανικό όσο και το ανόργανο, καθυστερεί την ανάπτυξη νεοπλασιών και έχει προστατευτικό ρόλο ως παράγοντας κατά της αγγειογένεσης και των μεταστάσεων (249).

Σε δύο μελέτες, η χορήγηση σεληνίου μείωσε την τοξικότητα της σισπλατίνης και αύξησε την επιβίωση (250,251), κάτι που στη συνέχεια επιβεβαιώθηκε και από μία τυχαίοποιημένη κλινική δοκιμή στην οποία η συγχορήγηση σεληνίου με τη σισπλατίνη κατάφερε να μειώσει τη νεφροτοξικότητα του συγκεκριμένου φαρμάκου και ταυτόχρονα να μειώσει την εμφάνιση λευκοπενίας σε ασθενείς με καρκίνο πνεύμονα και χαμηλά επίπεδα σεληνίου στον ορό (252). Σε άλλη μελέτη, το σελήνιο βρέθηκε να έχει προστατευτικές ιδιότητες στα κύτταρα και κατά την ακτινοθεραπεία, καθώς μείωσε την εμφάνιση βλεννογονίτιδας και ξηροστομίας σε ασθενείς με καρκίνους κεφαλής και τραχήλου (253).

Προς το παρόν οι επίσημες συστάσεις παρουσιάζουν μία επιφύλαξη σχετικά με τη χορήγηση μικροθρεπτικών συστατικών και αντιοξειδωτικών σε θεραπευτικές δοσολογίες. Συγκεκριμένα, η ESPEN αναφέρει πως <<η διατροφή του ασθενούς με ανεγχείρητο καρκίνο πρέπει να είναι πλούσια σε βιταμίνες και ιχνοστοιχεία, στα επίπεδα των RDA/AI. Λόγω του αυξημένου οξειδωτικού στρες και του ότι τα επίπεδα των αντιοξειδωτικών πλάσματος είναι χαμηλά στους ασθενείς με καρκίνο, η αυξημένη δόση των αντιοξειδωτικών βιταμινών ίσως να είναι ευεργετική, αλλά αυτό δεν έχει αποδειχθεί ερευνητικά σε βαθμό που να αποτελεί σύσταση>> (3). Παράλληλα στις συστάσεις του ADA αναφέρεται πως <<η χρήση αντιοξειδωτικών σε δοσολογία μεγαλύτερη από το ανώτατο ανεκτό όριο (UL) με σκοπό την καλύτερη έκβαση της πορείας ασθενών με προχωρημένο ΜΜΚΚΠ κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας, δε συστήνεται. Σε αυτό τον πληθυσμό η χορήγηση ισχυρού συμπληρώματος αντιοξειδωτικών δεν επηρέασε την απόκριση στη θεραπεία, την επιβίωση ή την τοξικότητα. Περισσότερες μελέτες χρειάζονται για πιο ασφαλή συμπεράσματα (Βαθμός Ισχύος: Ασθενής)>> (254).

5. ΣΚΟΠΟΣ

Η δυσθρεψία τόσο υπό τη μορφή του υποσιτισμού, όσο και της καχεξίας είναι πολύ συχνή στους ογκολογικούς ασθενείς και ειδικότερα σε εκείνους με καρκίνους του πνεύμονα και του πεπτικού. Η κακή κατάσταση θρέψης σχετίζεται μεταξύ άλλων με κακή απόκριση στη θεραπεία, μεγαλύτερη ανάγκη για νοσηλεία, χαμηλό επίπεδο απόδοσης, αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών / συννοσηρότητας και μειωμένη επιβίωση. Συνεπώς, η διατροφική αξιολόγηση των ασθενών αυτών, καθώς και η έγκαιρη αναγνώριση όσων βρίσκονται σε διατροφικό κίνδυνο είναι αναγκαία, αν και δεν εφαρμόζεται ως διαδικασία ρουτίνας. Επιπλέον, δεν υπάρχει κάποια μέθοδος αναφοράς ως προς τη διατροφική αξιολόγηση του συγκεκριμένου πληθυσμού.

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η εφαρμογή λεπτομερούς διατροφικής αξιολόγησης σε ασθενείς με ανεγχείρητους καρκίνους του πνεύμονα και του ανώτερου πεπτικού, βασισμένης σε ανθρωπομετρικούς και διατροφικούς δείκτες, καθώς και σε εργαλεία διατροφικής αξιολόγησης και ανίχνευσης διατροφικού κινδύνου, η σύγκριση των αποτελεσμάτων με τις υπάρχουσες συστάσεις και η συσχέτιση αυτών με την επιβίωση των ασθενών.

6. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

6.1 ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ / ΥΛΟΠΟΙΗΣΗ

Η παρούσα προοπτική μελέτη πραγματοποιήθηκε με τη συνεργασία του Χαροκοπέιου Πανεπιστημίου Αθηνών και του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου (ΠΓΝ) Λάρισας. Η διεξαγωγή της εγκρίθηκε από την Επιτροπή Έρευνας του Επιστημονικού Συμβουλίου του ΠΓΝ Λάρισας και ήταν σύμφωνη με τη διακήρυξη του Ελσίνκι (255). Όλοι οι ασθενείς έδωσαν την έγγραφη συγκατάθεσή τους πριν την ένταξή τους στη μελέτη.

6.2 ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Στη μελέτη συμμετείχαν 86 ενήλικες ασθενείς με μεταστατικούς ανεγχείρητους καρκίνους πνεύμονα και άνω πεπτικού, οι οποίοι ήταν ασθενείς της ογκολογικής κλινικής του ΠΓΝ Λάρισας. Η δειγματοληψία ήταν διαδοχική, από τον Απρίλιο του 2012 έως τον Φεβρουάριο του 2013.

Ως κριτήρια ένταξης στη μελέτη, ορίστηκαν τα εξής:

- Ηλικία άνω των 18 ετών.
- Ιστολογικά ή/και κυτταρολογικά επιβεβαιωμένη διάγνωση μεταστατικού καρκίνου πνεύμονα, οισοφάγου, στομάχου, χοληδόχου κύστεως ή παγκρέατος.
- Υποβολή σε συστηματική θεραπεία πρώτης γραμμής.
- Μετρήσιμη, μη ακτινοβολημένη νόσος, σύμφωνα με τα Responsive Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST).
- Πλήρης ικανότητα κατανόησης των πληροφοριών που δόθηκαν από τους ερευνητές και υποβολή έγγραφης συγκατάθεσης στη μελέτη.

Ενώ ως κριτήρια αποκλεισμού, τα παρακάτω:

- Ιστορικό δεύτερης κακοήθειας, με εξαίρεση το καρκίνωμα κερατινοκυττάρων του δέρματος.
- Υποβολή σε μείζονα χειρουργική επέμβαση κατά τη διάρκεια των τελευταίων 3 μηνών.
- Ανικανότητα για συνεργασία στη συλλογή πληροφοριών κατά τις τηλεφωνικές ανακλήσεις ή κατά την αξιολόγηση με τα εργαλεία διατροφικής αξιολόγησης και

ανίχνευσης διατροφικού κινδύνου.

- Ασθενείς προγραμματισμένοι να λάβουν μόνο ακτινοθεραπεία ως θεραπεία πρώτης γραμμής.

6.3 ΑΤΟΜΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ - ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

Για όλους τους συμμετέχοντες πραγματοποιήθηκε από τους θεράποντες ιατρούς της κλινικής λεπτομερής καταγραφή του ατομικού ιστορικού (ημερομηνία αξιολόγησης, φύλο, ηλικία, ιατρικό ιστορικό, φαρμακευτική αγωγή, παρουσία ενεργής λοίμωξης, καπνιστικές συνήθειες).

Ακολούθησε κλινική ογκολογική αξιολόγηση:

- Πρωτογενής εντόπιση
- Στάδιο
- Επίπεδο απόδοσης
- Αριθμός μεταστατικών εντοπίσεων
- Παρα-νεοπλαστικά σύνδρομα
- Παρουσία σοβαρών επιπλοκών της νόσου (πχ συμπίεση νωτιαίου μυελού)

Στα πλαίσια του ελέγχου ρουτίνας ή για ερευνητικούς σκοπούς εκτός των ορίων της συγκεκριμένης διατριβής, πραγματοποιήθηκαν αιματολογικές αναλύσεις και ακτινολογικός / απεικονιστικός έλεγχος.

6.4 ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ

6.4.1 ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΗΣΕΙΣ

Ακολούθησαν οι ανθρωπομετρήσεις. Συγκεκριμένα, το σωματικό βάρος (ΣΒ) των ασθενών μετρήθηκε με ψηφιακή ζυγαριά (± 100 g), με ελαφρύ ρουχισμό, χωρίς υποδήματα και σε κατάσταση νηστείας (κατόπιν ελέγχου για παρουσία οιδήματος / ασκίτη). Το ύψος μετρήθηκε με αναστημόμετρο ($\pm 0,5$ cm) σε όρθια στάση, χωρίς υποδήματα και κρατώντας τους ώμους σε χαλαρή θέση, με τα χέρια να κρέμονται ελεύθερα και το κεφάλι προσανατολισμένο σε οριζόντιο επίπεδο (Frankfort horizontal plane). Ταυτόχρονα, καταγράφηκαν αυτοδηλούμενες αλλαγές στο σωματικό βάρος κατά τους τελευταίους 3 και

6 μήνες.

Από τις παραπάνω μετρήσεις υπολογίσθηκε ο ΔΜΣ [Βάρος (Kg)/Υψος(m)²], με βάση τον οποίο οι ασθενείς χαρακτηρίστηκαν ως λιποβαρείς ($\Delta\text{Μ}\Sigma < 18,5 \text{ Kg/m}^2$), φυσιολογικού βάρους ($18,5 \leq \Delta\text{Μ}\Sigma < 25 \text{ Kg/m}^2$), υπέρβαροι ($25 \leq \Delta\text{Μ}\Sigma < 30 \text{ Kg/m}^2$) και παχύσαρκοι ($\Delta\text{Μ}\Sigma \geq 30 \text{ Kg/m}^2$), σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας.

6.4.2 ΕΡΓΑΛΕΙΑ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ & ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ

Για τη διατροφική αξιολόγηση των ασθενών εφαρμόστηκαν τα εργαλεία MNA (παράρτημα I) και PG-SGA (παράρτημα II). Ανάλογα με την τελική βαθμολογία στο MNA, οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 3 ομάδες: "καλή θρέψη", "κίνδυνος δυσθρεψίας" και "δυσθρεψία". Αντίστοιχα, ανάλογα με την τελική τους βαθμολογία στο PG-SGA, χωρίστηκαν σε 4 ομάδες: "κανένας κίνδυνος", "(κανένας προς) χαμηλός κίνδυνος", "(χαμηλός προς) μέτριος κίνδυνος", "υψηλός κίνδυνος".

6.4.3 ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΗΣ ΠΡΟΣΛΗΨΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ

Η καταγραφή της διαιτητικής πρόσληψης των ασθενών πραγματοποιήθηκε τηλεφωνικά από διαιτολόγο – μεταπτυχιακή ερευνήτρια του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου, με απευθείας επικοινωνία με τον ίδιο τον ασθενή ή με το στενό οικογενειακό του περιβάλλον. Η διαδικασία περιελάμβανε τρεις τηλεφωνικές ανακλήσεις 24ώρου (δύο καθημερινές, μία σαββατοκύριακο) πριν την έναρξη ή/και κατά τη διάρκεια του πρώτου κύκλου χημειοθεραπείας των ασθενών.

Η διατροφική ανάλυση σε μακρο- και μικροθρεπτικά συστατικά έγινε με το ειδικό λογισμικό Nutritionist Pro (Axxya Systems), στη βάση δεδομένων του οποίου προστέθηκαν και ορισμένα ελληνικά τρόφιμα (πχ τραχανάς) χρησιμοποιώντας τους εγχώριους πίνακες σύστασης (256), αλλά και πόσιμα συμπληρώματα διατροφής (πχ Fortimel Extra, Supportan κτλ) που είχαν χορηγηθεί σε κάποιους από τους ασθενείς, χρησιμοποιώντας τις πληροφορίες προϊόντος της εκάστοτε εταιρείας. Από τις 3 ανακλήσεις 24ώρου που ελήφθησαν, υπολογίσθηκε ο μέσος όρος ημερήσιας πρόσληψης για κάθε ασθενή.

Η ενεργειακή και η πρωτεϊνική πρόσληψη των ασθενών εκφράστηκε σε θερμίδες (Kcal) ή γρ/Kg παρόντος ΣΒ αντίστοιχα. Για τους παχύσαρκους ασθενείς υπολογίσθηκε και χρησιμοποιήθηκε το διορθωμένο ΣΒ:

$$\text{Διορθωμένο ΣΒ} = \text{Ιδανικό ΣΒ} + [(\text{Παρόν ΣΒ} - \text{Ιδανικό ΣΒ}) / 4]$$

Το Ιδανικό ΣΒ προκύπτει από τους ακόλουθους μαθηματικούς τύπους (μέθοδος Hamwi):

- Για τις γυναίκες: Ιδανικό ΣΒ = 45,2 Kg για ύψος μέχρι 1,52 m + 0,89 Kg για κάθε cm πάνω από 1,52 m
- Για τους άνδρες: Ιδανικό ΣΒ = 48 Kg για ύψος μέχρι 1,52 m + 1,06 Kg για κάθε cm πάνω από 1,52 m

Για τη σύγκριση της εκτιμηθείσας πρόσληψης με την επιθυμητή, χρησιμοποιήθηκαν οι συστάσεις της ESPEN (3) για ενέργεια και πρωτεΐνη, και οι αμερικανικές διαιτητικές προσλήψεις αναφοράς (DRI's) για τα μικροθρεπτικά (257).

6.5 ΕΠΙΒΙΩΣΗ

Από τη στιγμή της διάγνωσης και της ένταξής τους στη μελέτη, όλοι οι ασθενείς βρίσκονται υπό την παρακολούθηση των ιατρών της κλινικής. Για τους ερευνητικούς σκοπούς της παρούσας μελέτης, τα δεδομένα επιβίωσης των ασθενών που χρησιμοποιήθηκαν ήταν τα αποτελέσματα του πιο πρόσφατου επανελέγχου, ο οποίος πραγματοποιήθηκε το Δεκέμβριο του 2013.

6.6 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Η στατιστική επεξεργασία και ανάλυση των δεδομένων πραγματοποιήθηκε με το ειδικό λογισμικό PASW Statistics 18 για τα Windows (SPSS Inc. 2009). Η κανονικότητα των μεταβλητών αξιολογήθηκε γραφικά (P-P ιστογράμματα). Οι συνεχείς μεταβλητές που ακολουθούν την κανονική κατανομή παρουσιάζονται ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση, οι συνεχείς μεταβλητές που δεν την ακολουθούν ως διάμεσος (25^ο, 75^ο τεταρτημόριο) και οι ποιοτικές μεταβλητές ως ποσοστά (%).

Για τη σύγκριση της ενεργειακής και πρωτεϊνικής πρόσληψης των ασθενών ανάλογα με τις κατηγορίες του ΔΜΣ, του MNA και του PG-SGA, καθώς και με την επάρκεια σίτισης, πραγματοποιήθηκαν T-test και ανάλυση της διακύμανσης (one-way ANOVA). Με τις ίδιες

μεθόδους έγινε και η σύγκριση της μέσης επιβίωσης των ασθενών στις παραπάνω κατηγορίες. Προκειμένου να γίνει έλεγχος της επίδρασης της δυσθρεψίας στην επιβίωση των ασθενών, δημιουργήθηκε μοντέλο πολλαπλής παλινδρόμησης, με τους μήνες επιβίωσης ως ανεξάρτητη μεταβλητή. Για τον έλεγχο ύπαρξης συσχέτισης ανάμεσα στην παρουσία διατροφικού κινδύνου κατά τη διάγνωση και την επιβίωση ή όχι του ασθενούς χρησιμοποιήθηκε το κριτήριο χ^2 . Για όλα τα παραπάνω, ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε το 5%.

7. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στον **Πίνακα 1** παρουσιάζονται τα βασικά χαρακτηριστικά του δείγματος. Συνολικά, στη μελέτη συμμετείχαν 86 άτομα, στην πλειοψηφία τους άνδρες (84,9%), με μέση ηλικία τα 67 έτη. Το 72,1% αυτών είχε διαγνωσθεί με καρκίνο του πνεύμονα (ΚΠ) και οι υπόλοιποι με καρκίνο του ανώτερου πεπτικού (ΚΑΠ), κυρίως του παγκρέατος, ενώ περισσότεροι από τους μισούς εμφάνιζαν μεταστατικές εντοπίσεις. Σχεδόν οι μισοί συμμετέχοντες ήταν ενεργοί καπνιστές. Από λοιπά χρόνια νοσήματα μεγαλύτερη συχνότητα παρουσίαζαν τα καρδιαγγειακά και ο σακχαρώδης διαβήτης.

Αριθμός Δείγματος (N)	86
Φύλο n(%)	
Άνδρες	73 (84,9%)
Γυναίκες	13 (15,1%)
Ηλικία (έτη)	67±8,6
Πρωτογενής Εντόπιση n(%)	
Καρκίνος Πνεύμονα	62 (72,1%)
Καρκίνος Ανώτερου Πεπτικού	24 (27,9%)
Μεταστατική Εντόπιση n(%)	56 (65,1%)
Κάπνισμα n(%)	
Καπνιστές	40 (46,5%)
Μη καπνιστές	16 (18,6%)
Πρώην Καπνιστές	30 (34,9%)
Χρόνια Νοσήματα n(%)	
Καρδιαγγειακά	37 (43%)
Σακχαρώδης Διαβήτης	10 (11,6%)

Πίνακας 1. Περιγραφικά χαρακτηριστικά του δείγματος.

Ο μέσος ΔΜΣ των συμμετεχόντων ήταν $25 \pm 3,9$ Kg/m². Συγκεκριμένα, το μεγαλύτερο ποσοστό είχε κανονικό βάρος, αρκετοί ήταν υπέρβαροι και ορισμένοι παχύσαρκοι. Εκείνοι που κατατάχθηκαν ως λιποβαρείς ήταν ένα μικρό μόνο ποσοστό του δείγματος (**Πίνακας 2**).

Κατηγορία ΔΜΣ	25 ± 3,9
ΔΜΣ < 18,5 Kg/m ² - Λιποβαρείς n(%)	3 (3,50%)
18,5 ≤ ΔΜΣ < 25 Kg/m ² - Νορμοβαρείς n(%)	41 (47,70%)
25 ≤ ΔΜΣ < 30 Kg/m ² - Υπέρβαροι n(%)	29 (33,70%)
ΔΜΣ ≥ 30 Kg/m ² - Παχύσαρκοι n(%)	13 (15,10%)

Πίνακας 2. Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά του δείγματος.

Από τις ανακλήσεις 24ώρου, υπολογίσθηκαν οι μέσες ημερήσιες προσλήψεις ενέργειας, πρωτεΐνης, αντιοξειδωτικών και EPA για το σύνολο του δείγματος, και το ποσοστό του δείγματος που είχε πρόσληψη μικρότερη από τη συνιστώμενη στα παραπάνω θρεπτικά συστατικά (**Πίνακας 3**). Χαρακτηριστικό είναι πως ένα μεγάλο ποσοστό των ασθενών, το 62,8%, δεν κάλυπτε την σύσταση για την ενεργειακή πρόσληψη των 30 Kcal/Kg/ΣΒ/ημέρα, ενώ ένα 37,2% των ασθενών είχε πρωτεϊνική πρόσληψη μικρότερη από 1 g/Kg/ΣΒ/ημέρα. Όσον αφορά στα αντιοξειδωτικά, δεν υπήρξε κάποιος ασθενής που να καλύπτει το RDA της βιταμίνης E, ενώ 47,7% και 15,1% είχαν πρόσληψη μικρότερη του RDA για τη βιταμίνη C και το σελήνιο αντίστοιχα. Η διάμεση τιμή της ημερήσιας πρόσληψης για το EPA ήταν μόλις στα 10mg, ποσότητα πολύ μικρότερη από εκείνη που ερευνητικά έχει δείξει ευεργετική επίδραση στη νόσο (~1000mg).

Διατροφική Συνιστώσα	Μέση Ημερήσια Πρόσληψη	Ημερήσια Σύσταση	Πρόσληψη < Σύσταση (%)
Ενέργεια (Kcal/Kg Σωματικού Βάρους)	26,9±12,6	30 – 35	62,80
Πρωτεΐνη (g/Kg Σωματικού Βάρους)	1,17±0,5	1 ελάχιστο (1,2-2 στόχος)	37,2
Βιταμίνη C (mg)	114,8±107,3	90	47,7
Σελήνιο (μg)	0,95 (66,9, 122)	55	15,1
β-καροτένιο (μg)	1646 (482, 3816)	-	-
Εικοσιπενταενοϊκό οξύ (mg)	10 (0, 80)	-	-

Πίνακας 3. Πρόσληψη ενέργειας, πρωτεΐνης, αντιοξειδωτικών και EPA στο σύνολο του δείγματος.

Με βάση την ενεργειακή και πρωτεϊνική τους πρόσληψη, οι ασθενείς ταξινομήθηκαν σε εκείνους που υποσιτίζονταν μόνο πρωτεϊνικά, μόνο ενεργειακά, πρωτεϊνικά και ενεργειακά ταυτόχρονα ή δεν υποσιτίζονταν (**Πίνακας 4**). Το ποσοστό των ασθενών με κάποιας μορφής υποσιτισμό άγγιζε το 63,9%, με τους περισσότερους στην κατηγορία του πρωτεΐνο-ενεργειακού υποσιτισμού.

Υποσιτισμός	N (%)
Πρωτεϊνικός	1 (1,2%)
Ενεργειακός	23 (26,7%)
Πρωτεΐνο-ενεργειακός	31 (36%)
Επαρκής Σίτιση	31 (36%)

Πίνακας 4. Αξιολόγηση της επάρκειας σίτισης στο δείγμα, ως προς την ενέργεια και την πρωτεΐνη.

Η εφαρμογή των εργαλείων MNA και PG-SGA κατηγοριοποίησε τους ασθενείς ανάλογα με την κατάσταση θρέψης τους και τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στους **Πίνακες 5** και **6**.

Αξιολόγηση με το MNA	N (%)
Καλή θρέψη	33 (38,4%)
Κίνδυνος δυσθρεψίας	41 (47,7%)
Δυσθρεψία	12 (14%)

Πίνακας 5. Αξιολόγηση κατάστασης θρέψης των ασθενών με τη χρήση του MNA.

Αξιολόγηση με το PG-SGA	N (%)
Κανένας κίνδυνος	3 (3,5%)
Χαμηλός κίνδυνος	11 (12,8%)
Μέτριος κίνδυνος	20 (23,3%)
Υψηλός κίνδυνος	52 (60,5%)

Πίνακας 6. Αξιολόγηση κατάστασης θρέψης των ασθενών με τη χρήση του PG-SGA.

Στον **Πίνακα 7**, παρουσιάζεται η ημερήσια ενεργειακή και πρωτεϊνική πρόσληψη των ασθενών, ανάλογα με την κατηγορία ΔΜΣ. Οι μέσες τιμές ανά κατηγορία δεν διέφεραν στατιστικά σημαντικά μεταξύ τους, κατόπιν ανάλυσης της διακύμανσης (one way-ANOVA).

Κατηγορία ΔΜΣ	Ενέργεια (Kcal/Kg ΣΒ)	Πρόσληψη < Σύσταση	Πρωτεΐνη (g/Kg ΣΒ)	Πρόσληψη < Σύσταση
ΔΜΣ<18,5 Kg/m ² Λιποβαρείς	23,3±17,5	33,30%	1,14±0,9	33,30%
18,5≤ΔΜΣ<25 Kg/m ² Νορμοβαρείς	28,2±14,6	53,65%	1,2±0,66	34,10%
25≤ΔΜΣ<30 Kg/m ² Υπέρβαροι	27,1±11,1	68,96	1,21±0,42	31,03%
ΔΜΣ≥30 Kg/m ² Παχύσαρκοι	23,5±7	84,60%	1,02±0,54	61,53%
p value (one way-ANOVA)	0,669		0,748	

Πίνακας 7. Πρόσληψη ενέργειας και πρωτεΐνης, ανάλογα με την κατηγορία ΔΜΣ

Έως την ημέρα που πραγματοποιήθηκε η πιο πρόσφατη αξιολόγηση, στο σύνολο του δείγματος η μέση επιβίωση ήταν $10 \pm 5,2$ μήνες. Συγκεκριμένα, 49 ασθενείς είχαν αποβιώσει με μέση επιβίωση $7,2 \pm 4,1$ μήνες και 32 παρέμεναν στη ζωή με μέση επιβίωση $14,2 \pm 3,6$ μήνες, ενώ για 5 ασθενείς δεν υπάρχουν δεδομένα.

Στους παρακάτω πίνακες, παρουσιάζεται η μέση επιβίωση των ασθενών όπως αυτοί κατηγοριοποιήθηκαν ανάλογα με το ΔΜΣ (Πίνακας 8), την επάρκεια σίτισης σύμφωνα με τα αποτελέσματα των ανακλήσεων (Πίνακας 9) και την κατάσταση θρέψης σύμφωνα με το MNA (Πίνακας 10) και το PG-SGA (Πίνακας 11). Κατόπιν σύγκρισης των μέσων τιμών με T-test για τις δίτιμες μεταβλητές και ανάλυσης της διακύμανσης (one way-ANOVA) για εκείνες με >2 κατηγορίες, στατιστικά σημαντική διαφορά στην επιβίωση βρέθηκε μόνο ανάμεσα στις κατηγορίες του PG-SGA ($p=0,014$), η οποία όμως χάθηκε έπειτα από την Post Hoc ανάλυση ($p=0,079$). Όταν οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 2 ομάδες <<κανένας/χαμηλός κίνδυνος>> και <<μέτριος/υψηλός κίνδυνος>> (Πίνακας 12) η διαφορά στη μέση επιβίωση ήταν πράγματι στατιστικά σημαντική ($p=0,002$).

Κατηγορία ΔΜΣ	Μέση Επιβίωση (μήνες)
$\Delta\text{ΜΣ} < 18,5 \text{ Kg/m}^2$ - Λιποβαρείς n(%)	$7,1 \pm 5,9$
$18,5 \leq \Delta\text{ΜΣ} < 25 \text{ Kg/m}^2$ - Νορμοβαρείς n(%)	$9,5 \pm 4,8$
$25 \leq \Delta\text{ΜΣ} < 30 \text{ Kg/m}^2$ - Υπέρβαροι n(%)	$10,7 \pm 5,3$
$\Delta\text{ΜΣ} \geq 30 \text{ Kg/m}^2$ - Παχύσαρκοι n(%)	$10,9 \pm 6,3$
p value (one way-ANOVA)	0,55

Πίνακας 8. Μέση επιβίωση ανάλογα με την κατηγορία ΔΜΣ.

Επάρκεια Σίτισης	Μέση Επιβίωση (μήνες)
Υποσιτισμός*	$9,9 \pm 5,6$
Επαρκής Σίτιση	$10,3 \pm 4,7$
p value (T-test)	0,789

Πίνακας 9. Μέση επιβίωση ανάλογα με την επάρκεια σίτισης.

*Ενεργειακός, πρωτεϊνικός ή πρωτεϊνο-ενεργειακός

Αξιολόγηση με το MNA	Μέση επιβίωση (μήνες)
Καλή θρέψη	10,5±5,2
Κίνδυνος δυσθρεψίας	9,5±5,4
Δυσθρεψία	10,6±5
p value (one way-ANOVA)	0,679

Πίνακας 10. Μέση επιβίωση ανάλογα με τα αποτελέσματα του MNA.

Αξιολόγηση με το PG-SGA	Μέση επιβίωση (μήνες)
Κανένας κίνδυνος	15,9±5,1
Χαμηλός κίνδυνος	13,4±3,5
Μέτριος κίνδυνος	10,6±4,5
Υψηλός κίνδυνος	8,8±5,3
p value (one way-ANOVA / Post Hoc)	0,014 / 0,079

Πίνακας 11. Μέση επιβίωση ανάλογα με τα αποτελέσματα του PG-SGA.

Αξιολόγηση με το PG-SGA	Μέση επιβίωση (μήνες)
Κανένας / χαμηλός κίνδυνος	14±3,9
Μέτριος / υψηλός κίνδυνος	9,3±5,1
p value (T-test)	0,002

Πίνακας 12. Μέση επιβίωση ανάλογα με τα αποτελέσματα του PG-SGA, κατόπιν ομαδοποίησης

Στη συνέχεια, εφόσον η επιβίωση των ασθενών φάνηκε να διαφέρει ανάμεσα στις 2 ομάδες που προέκυψαν από την κατάταξη του PG-SGA, η μεταβλητή ενσωματώθηκε σε μοντέλο πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης ως προς την επιβίωση (**Πίνακας 13**). Πράγματι, φαίνεται πως η παρουσία μέτριου/υψηλού κινδύνου δυσθρεψίας σύμφωνα με το PG-SGA σχετίζεται με μείωση του χρονικού διαστήματος επιβίωσης των ασθενών κατά 4,2 μήνες ($p=0,009$), μετά από διόρθωση για το φύλο, την ηλικία, τη δύναμη λαβής, το ΔΜΣ και την παρουσία μετάστασης .

Μεταβλητές	B	Std. Error	p
Φύλο (γυναίκες)	3,317	1,901	0,086
Ηλικία (έτη)	-0,056	0,076	0,462
Κίνδυνος δυσθρεψίας (μέτριος/σοβαρός), σύμφωνα με το PG-SGA	-4,195	1,718	0,009
Χειροδυναμομέτρηση (Kg)	0,034	0,087	0,696
Παρουσία μετάστασης	-0,674	1,331	0,614
ΔΜΣ (Kg/m ²)	0,121	0,161	0,454

Πίνακας 13. Μοντέλο πολλαπλής παλινδρόμησης ως προς την επιβίωση.

Επίσης, στον **πίνακα 14** συγκρίνεται η παρουσία διατροφικού κινδύνου κατά τη διάγνωση ανάμεσα στους ασθενείς που επιβίωσαν ή αποβίωσαν. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός πως από τους 49 ασθενείς που αποβίωσαν οι 48 ήταν στην ομάδα μέτριου/υψηλού κινδύνου.

	Αποβιώσαντες	Ζώντες	Σύνολο
Αξιολόγηση με το PG-SGA			
Κανένας / χαμηλός κίνδυνος	1	11	12
Μέτριος / υψηλός κίνδυνος	48	21	69
Σύνολο	49	32	81
p value (χ²)			<0,001

Πίνακας 14. Διατροφικός κίνδυνος κατά τη διάγνωση σε ζώντες και αποβιώσαντες ασθενείς.

8. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η δυσθρεψία με τη μορφή του υποσιτισμού, είναι πολύ συχνή στους ογκολογικούς ασθενείς, οι οποίοι εμφανίζουν ανορεξία, αλλοιώσεις στη γεύση και λειτουργικές διαταραχές του πεπτικού, είτε ως συνέπειες της νόσου είτε ως παρενέργειες της θεραπείας. Τα παραπάνω, σε συνδυασμό με τις μεταβολικές διαταραχές του συνδρόμου της καρκινικής καχεξίας, οδηγούν σε ταχύ μυϊκό καταβολισμό, κακή απόκριση στη θεραπεία και τελικά μειωμένη επιβίωση. Παρόλα αυτά, η διατροφική αξιολόγηση των ασθενών με καρκίνο δεν αποτελεί διαδικασία ρουτίνας, οπότε η δυσθρεψία παραμένει αδιάγνωστη και σπάνια αντιμετωπίζεται.

Στην παρούσα μελέτη, πραγματοποιήθηκε καταγραφή της διαιτητικής πρόσληψης ασθενών με ανεγχείρητους καρκίνους του πνεύμονα και του ανώτερου πεπτικού μέσω ανακλήσεων 24ώρου, και αξιολόγηση τους με την εφαρμογή του MNA και του PG-SGA. Κατόπιν ανάλυσης της διαιτητικής πρόσληψης με ειδικό λογισμικό, εκτιμήθηκε η ενεργειακή και πρωτεϊνική πρόσληψη των ασθενών, καθώς επίσης και η πρόσληψη μεμονωμένων θρεπτικών συστατικών. Από τα τελευταία, στα αποτελέσματα παρουσιάζονται ορισμένα αντιοξειδωτικά και το EPA, καθώς υπάρχουν βιβλιογραφικά δεδομένα που υποστηρίζουν συσχέτισή τους με την έκβαση της νόσου. Το ποσοστό των ασθενών που βρέθηκε να καλύπτει τις αντίστοιχες συστάσεις για το καθένα από όλα τα παραπάνω ήταν μικρό. Δεδομένα από αντίστοιχες μελέτες για τη διαιτητική πρόσληψη ασθενών με καρκίνο δεν έχουν έως τώρα δημοσιευθεί, όμως όσον αφορά στα αντιοξειδωτικά έχει πράγματι φανεί ερευνητικά πως τα επίπεδα αντιοξειδωτικών πλάσματος (συμπεριλαμβανομένων της α-τοκοφερόλης, του β-καροτενίου και του σεληνίου) ασθενών με ΜΜΚΚΠ ήταν σημαντικά χαμηλότερα από εκείνα της ομάδας ελέγχου (239).

Συνολικά, το 64% του δείγματος παρουσίαζε κάποιου είδους υποσιτισμό σύμφωνα με τις ανακλήσεις, 61,7% βρίσκονταν σε δυσθρεψία ή σε ανάλογο κίνδυνο σύμφωνα με το MNA και 60,5% σε υψηλό διατροφικό κίνδυνο σύμφωνα με το PG-SGA. Αντιθέτως, τα παραπάνω ποσοστά δεν επιβεβαιώνονται από το ΔΜΣ, σύμφωνα με τον οποίο μόνο το 3,5% των ασθενών χαρακτηρίστηκαν λιποβαρείς, ενώ 48,8% χαρακτηρίστηκαν υπέρβαροι ή παχύσαρκοι.

Σε παρόμοιες μελέτες που χρησιμοποιήθηκε το MNA τα αντίστοιχα ποσοστά βρέθηκαν 76,5% (183), 69,7% (184), 71% (185) και 72,2% (186), μεγαλύτερα όλα από αυτό της παρούσας μελέτης. Σε κάθε περίπτωση όμως το δείγμα αποτελούνταν μόνο από ασθενείς

με καρκίνο του πνεύμονα, χωρίς να συμπεριλαμβάνονται σε αυτό και ασθενείς με καρκίνους του πεπτικού. Μελέτη που χρησιμοποίησε το PG-SGA σε ασθενείς με ΜΜΚΚΠ βρήκε το 35% των ασθενών σε υψηλό διατροφικό κίνδυνο (180). Μελέτες που χρησιμοποίησαν το SGA, έδειξαν πως το ποσοστό ασθενών με ΜΜΚΚΠ που εμφάνιζε δυσθρεψία ξεπερνούσε το 60% (179), ενώ ήταν σχεδόν 40% σε ασθενείς με διάφορους καρκίνους συμπεριλαμβανομένων του πνεύμονα και του πεπτικού (178). Όσον αφορά στο ΔΜΣ, η βιβλιογραφία έχει δείξει ότι δεν αποτελεί αξιόπιστο εργαλείο για την αξιολόγηση της κατάσταση θρέψης των ασθενών με καρκίνο, κυρίως λόγω της ύπαρξης σαρκοπενίας ακόμη και σε ασθενείς με $\Delta\text{Μ}\Sigma > 30 \text{ Kg/m}^2$. Τα αποτελέσματα τριών μελετών που ερευνούσαν τη συσχέτιση του ΔΜΣ ως δείκτη θρέψης με τη διάρκεια νοσηλείας ασθενών με καρκίνο επιβεβαιώνουν τα παραπάνω, μη προσδίδοντας κάποια συσχέτιση ανάμεσά τους (129-131). Άλλη ερευνητική ομάδα μελέτησε την κατάσταση θρέψης ασθενών με ανεγχείρητο παγκρεατικό καρκίνο μετά τη διάγνωση και πριν την έναρξη της χημειοθεραπείας. Σε εκείνο το δείγμα ασθενών ο μέσος ΔΜΣ ήταν $29,2 \text{ Kg/m}^2$, όμως η αυτοδηλούμενη ακούσια απώλεια βάρους έφτανε το 15% του συνήθους (132).

Έπειτα από τον τελευταίο επανέλεγχο που πραγματοποιήθηκε, περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς που συμμετείχαν στην παρούσα μελέτη είχαν αποβιώσει. Η μέση επιβίωση δε διέφερε ανάμεσα στις ομάδες των ασθενών όταν η κατηγοριοποίηση έγινε με βάση το ΔΜΣ, την επάρκεια σίτισης από τις ανακλήσεις ή το MNA, αντιθέτως διέφερε σημαντικά με βάση την παρουσία διατροφικού κινδύνου σύμφωνα με το PG-SGA. Η χρήση μοντέλου πολλαπλής παλινδρόμησης έδειξε πως η παρουσία μέτριου/υψηλού κινδύνου δυσθρεψίας σύμφωνα με το PG-SGA σχετίζεται με μείωση του χρονικού διαστήματος επιβίωσης των ασθενών κατά 4,2 μήνες, μετά από διόρθωση για το φύλο, την ηλικία, τη δύναμη λαβής, το ΔΜΣ και την παρουσία μετάστασης .

Η συσχέτιση της κατάστασης θρέψης με την έκβαση της συγκεκριμένης νόσου και την επιβίωση έχει μελετηθεί ερευνητικά, αλλά όχι ακόμη επαρκώς. Μία μελέτη με δείγμα ασθενείς με καρκίνους κεφαλής και τραχήλου κατέληξε πως ο σχετικός κίνδυνος θανάτου για έναν ασθενή με δυσθρεψία είναι ίσος με 1,8 σε σύγκριση με έναν ασθενή με καλή θρέψη. Η συγκεκριμένη μελέτη χρησιμοποίησε ως δείκτη δυσθρεψίας την % απώλεια σωματικού βάρους στο τελευταίο 6μηνο και όχι κάποιο συγκεκριμένο εργαλείο, και ίσως έτσι εξηγείται το μικρό ποσοστό ασθενών με δυσθρεψία (12,5%) (258). Άλλη μελέτη επίσης στην ίδια κατηγορία ασθενών, δε βρήκε κάποια συσχέτιση ανάμεσα στην κατάσταση θρέψης και την επιβίωση (259). Σε αυτή την περίπτωση η δυσθρεψία διεγνώσθη με βάση

το ΔΜΣ, την πρόσφατη απώλεια βάρους και το NRI, μέθοδοι που επίσης δεν έχουν κριθεί έγκυρες για την αξιολόγηση της θρέψης ογκολογικών ασθενών. Σε μελέτη που είχε ως δείγμα ασθενείς άνω των 70 ετών με καρκίνο του παχέος εντέρου, η παρουσία δυσθρεψίας όπως αναγνωρίστηκε από το MNA, συσχετίστηκε με μειωμένη ανοχή στη θεραπεία και αύξηση της θνητότητας στους ασθενείς που βρίσκονταν υπό παρηγορητική θεραπεία (260). Τέλος, τα αποτελέσματα μελέτης που επίσης χρησιμοποίησε το MNA ως εργαλείο αξιολόγησης της κατάστασης θρέψης ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του πνεύμονα, έδειξαν πως η επιβίωση των ασθενών είτε σε διατροφικό κίνδυνο (6,6 μήνες), είτε σε δυσθρεψία (2,07 μήνες) ήταν στατιστικά σημαντικά μικρότερη από εκείνη των ασθενών με επαρκή θρέψη (17,3 μήνες) (186).

Τα δεδομένα δείχνουν πως η δυσθρεψία στους ογκολογικούς ασθενείς είναι συχνότατη, αλλά δεν είναι ακόμη ξεκάθαρη η ακριβής επίδρασή της στη συνολική επιβίωση των ασθενών. Οι μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί πάνω στο αντικείμενο είναι ελάχιστες, με σημαντικές διαφορές στη μεθοδολογία. Στα πλεονεκτήματα της παρούσας μελέτης συγκαταλέγονται ο προοπτικός σχεδιασμός της και το γεγονός πως χρησιμοποιήθηκαν περισσότερες από μία μέθοδοι για την εκτίμηση της κατάστασης θρέψης των ασθενών, ώστε να υπάρχει και η δυνατότητα σύγκρισης των αποτελεσμάτων μεταξύ τους. Καινοτομία αποτελεί η λεπτομερής καταγραφή της διαιτητικής πρόσληψης μέσω ανακλήσεων, καθώς με αυτόν τον τρόπο δίνεται η δυνατότητα να αναγνωρισθούν οι διατροφικές ελλείψεις που προκαλούν τη δυσθρεψία. Ακόμη, το δείγμα των ασθενών περιορίστηκε σε δύο μόνο κατηγορίες ανεγχείρητων νεοπλασιών και με παρόμοια θεραπευτική αντιμετώπιση, ώστε η πορεία τους να είναι συγκρίσιμη. Αντιθέτως, πιθανοί περιορισμοί μπορούν να θεωρηθούν το σχετικά μικρό δείγμα ασθενών και το γεγονός πως οι ανακλήσεις πραγματοποιήθηκαν τηλεφωνικά, καθιστώντας δυσκολότερη την ακριβή περιγραφή των ποσοτήτων τροφής που καταναλώθηκαν από τους ασθενείς.

Συμπερασματικά, 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, οφείλεται και στη μειωμένη διατροφική πρόσληψη μακρο- και μικροθρεπτικών συστατικών. Επιπλέον, η κατάσταση θρέψης των ασθενών αυτών φαίνεται να σχετίζεται με την επιβίωσή τους. Συνεπώς, η αξιολόγηση της κατάστασης θρέψης των ασθενών με νεοπλασίες κρίνεται απαραίτητη και θα έπρεπε να συμπεριλαμβάνεται στον έλεγχο ρουτίνας των ασθενών αυτών, προκειμένου να αναγνωρίζονται έγκαιρα εκείνοι οι οποίοι

χρήζουν διατροφικής παρέμβασης. Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται στην επιλογή της κατάλληλης μεθόδου διατροφικής αξιολόγησης, καθώς ο ΔΜΣ που συχνά χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη δε φαίνεται να έχει καμία διαγνωστική αξία στους ογκολογικούς ασθενείς, αντιθέτως το MNA και το PG-SGA έχουν κριθεί έγκυρα. Ο σχεδιασμός μελετών με στόχο να διερευνηθεί η επίδραση της υποστήριξης θρέψης των ογκολογικών ασθενών στην έκβαση της νόσου και την επιβίωση προβλέπεται να δώσει αξιόλογα αποτελέσματα στο μέλλον.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. 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.
2. Tong H, Isenring E & Yates P. The prevalence of nutrition impact symptoms and their relationship to quality of life and clinical outcomes in medical oncology patients. *Support Care Cancer* 2009; 17: 83–90.
3. Arends J, Bodoky G, Bozzetti F, et al. ESPEN Guidelines on enteral nutrition: non-surgical oncology. *Clin Nutr* 2006; 25: 245–59.
4. Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF, et al. Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. *N Engl J Med* 1998; 339(27):1979–84.
5. Sanchez-Bueno F, Garcia-Marcilla JA, Perez-Flores D, et al. Prognostic factors in a series of 297 patients with gastric adenocarcinoma undergoing surgical resection. *Br J Surg* 1998; 85(2): 255–60.
6. Alves A, Panis Y, Mathieu P, et al. Postoperative mortality and morbidity in French patients undergoing colorectal surgery: results of a prospective multicenter study. *Arch Surg* 2005; 140(3): 278–83.
7. Bachmann J, Heiligensetzer M, Krakowski-Roosen H, et al. Cachexia worsens prognosis in patients with resectable pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg* 2008; 12(7): 1193–201.
8. Von Meyenfeldt M. Cancer-associated malnutrition: an introduction. *Eur J Oncol Nurs* 2005; 9(Suppl. 2): S35–8.
9. Chasen MR, Bhargava R. A descriptive review of the factors contributing to nutritional compromise in patients with head and neck cancer. *Support Care Cancer* 2009; 17(11): 1345–51
10. Kleinberg LR, et al. *Cancer of the esophagus. Clinical oncology.* 4th ed., Philadelphia

(PA): Churchill Livingstone-Elsevier; 2008. p. 1399–429 [Chap 78].

11. Gunderson LL, et al. Cancer of the stomach. *Clinical oncology*. 4th ed., Philadelphia (PA): Churchill Livingstone-Elsevier; 2008 . p. 1431–64 [Chap 79].

12. Fichera A, et al. Cancer of the small bowel. *Clinical oncology*. 4th ed., Philadelphia (PA): Churchill Livingstone-Elsevier; 2008 . p. 1465–76 [Chap 80].

13. Compton C, et al. Colon cancer. 4th ed., Philadelphia (PA): Churchill Livingstone-Elsevier; 2008. p. 1477–534 [Chap 81].

14. Nicolini A, Ferrari P, Masoni MC, et al. Malnutrition, anorexia and cachexia in cancer patients: A mini-review on pathogenesis and treatment. *Biomed & Pharmacother* 2013; article in press.

15. Fazal S, Saif MW. Supportive and palliative care of pancreatic cancer. *JOP* 2007; 8(2): 240–53.

16. Grahme-Smith D. *The carcinoid syndrome*. London: Heinemann; 1972.

17. Zuydam AC, Lowe D, Brown JS, et al. Predictors of speech and swallowing function following primary surgery for oral and oropharyngeal cancer. *Clin Otolaryngol* 2005; 30(5): 428–37.

18. Ward EC, Bishop B, Frisby J, Stevens M. Swallowing outcomes following laryngectomy and pharyngolaryngectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 128(2): 181–6.

19. Abendstein H, Nordgren M, Boysen M, et al. Quality of life and head and neck cancer: a 5-year prospective study. *Laryngoscope* 2005; 115(12): 2183–92.

20. Haverkort EB, Binnekade JM, Busch OR, et al. Presence and persistence of nutrition-related symptoms during the first year following esophagectomy with gastric tube reconstruction in clinically disease-free patients. *World J Surg* 2010; 34(12): 2844–52.

21. Ryan AM, Healy LA, Power DG, et al. Short-term nutritional implications of total

gastrectomy for malignancy, and the impact of parenteral nutritional support. *Clin Nutr* 2007; 26(6): 718–27.

22. Ryu SW, Kim IH. Comparison of different nutritional assessments in detecting malnutrition among gastric cancer patients. *World J Gastroenterol* 2010;16: 3310–7.

23. Friess H, Bohm J, Muller MW, et al. Maldigestion after total gastrectomy is associated with pancreatic insufficiency. *Am J Gastroenterol* 1996; 91(2):341–7.

24. Morrison M. Post-pancreatic resection: general overview and unique complications. *Dimens Crit Care Nurs* 2010; 29(4):157–62.

25. Kahl S, Malfertheiner P. Exocrine and endocrine pancreatic insufficiency after pancreatic surgery. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004; 18(5):947–55.

26. Ghaneh P, Neoptolemos JP. Exocrine pancreatic function following pancreatectomy. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 880: 308–18.

27. Bozzetti F. Cachexia neoplastica. *Medicina Oncologica*. 8th Edition, Milan (Italy): Elsevier Masson; 2007. p. 1829–44 [Chap 66].

28. Hainsworth JD, et al. Nausea and vomiting. *Clinical oncology*. 4th ed., Philadelphia (PA): Churchill Livingstone-Elsevier; 2008 . p. 599–608 [Chap 39]

29. Maranzano E, De Angelis V, Pergolizzi S, et al. Italian Group for Antiemetic Research in Radiotherapy - IGARR. A prospective observational trial on emesis in radiotherapy: analysis of 1020 patients recruited in 45 Italian radiation oncology centres. *Radiother Oncol* 2010; 94(1): 36–41.

30. Caglar HB, Othus M, Allen AM. Esophagus in field: a new predictor for esophagitis. *Radiother Oncol* 2010; 97: 48–53.

31. Andreyev J. Gastrointestinal complications of pelvic radiotherapy: are they of any importance? *Gut* 2005; 54(8):1051–4.

32. Galland RB, Spencer J. The natural history of clinically established radiation enteritis. *Lancet* 1985; 1(8440): 1257–8.
33. Andreyev HJ. Gastrointestinal problems after pelvic radiotherapy: the past, the present and the future. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2007; 19(10):790–9.
34. Miller AR, Martenson JA, Nelson H, et al. The incidence and clinical consequences of treatment-related bowel injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43(4):817–25.
35. Regimbeau JM, Panis Y, Gouzi JL, Fagniez PL, French university association for surgical research. Operative and long term results after surgery for chronic radiation enteritis. *Am J Surg* 2001; 182(3): 237–42.
36. Mariani G, Lozza L. Danni iatrogenici. *Medicina Oncologica*. 8th Edition, Milan (Italy): Elsevier Masson; 2007. p. 1753–94 [Chap 63].
37. Theis VS, Sripadam R, Ramani V, Lal S. Chronic radiation enteritis. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2010; 22(1): 70–83.
38. Vantini I, Benini L, Bonfante F, et al. Survival rate and prognostic factors in patients with intestinal failure. *Dig Liver Dis* 2004; 36(1): 46–55.
39. Di Fiore F, Van Cutsem E. Acute and long-term gastrointestinal consequences of chemotherapy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2009; 23(1): 113–24.
40. Herrstedt J, Aapro MS, Roila F, Kataja VV. ESMO Guidelines Task Force. ESMO Minimum Clinical Recommendations for prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting (NV). *Ann Oncol* 2005; 16(Suppl. 1): i77–9.
41. Wickham RS, Rehwaldt M, Kefer C, et al. Taste changes experienced by patients receiving chemotherapy. *Oncol Nurs Forum* 1999; 26(4): 697–706.
42. Bartoshuk LM. Chemosensory alterations and cancer therapies. *NCI Monogr* 1990; 9:179–84.

43. Zabernigg A, Gamper EM, Giesinger JM, et al. Taste alterations in cancer patients receiving chemotherapy: a neglected side effect? *Oncologist* 2010; 15(8): 913–20.
44. Sideras K, Loprinzi CL, Foote RL. Oral complications. *Clinical oncology*. 4th ed., Philadelphia (PA): Churchill Livingstone-Elsevier; 2008. p. 609–23 [Chap 40].
45. Williams G, Cai XJ, Elliott JC, Harrold JA. Anabolic neuropeptides. *Physiol Behav* 2004; 81: 211–22.
46. Laviano A, Meguid MM, Inui A, et al. Therapy insight: cancer anorexia-cachexia syndrome – when all you can eat is yourself. *Nat Clin Pract Oncol* 2005; 2: 158–65.
47. Chen HY, Trumbauer ME, Chen AS, et al. Orexigenic action of peripheral ghrelin is mediated by neuropeptide Y and agouti-related protein. *Endocrinology* 2004; 145: 2607–12.
48. Banks WA. Anorectic effects of circulating cytokines: role of the vascular blood-brain barrier. *Nutrition* 2001; 17(5): 434–7.
49. Plata-Salaman CR. Cytokines and anorexia: a brief overview. *Semin Oncol* 1998; 25(1 Suppl. 1): 64–72.
50. Inui A, Neuropeptide Y. A key molecule in anorexia and cachexia in wasting disorders. *Mol Med Today* 1999; 5: 79–85.
51. Johnen H, Lin S, Kuffner T, et al. Tumor-induced anorexia and weight loss are mediated by the TGF-beta superfamily cytokine MIC-1. *Nat Med* 2007; 13(11):1333–40.
52. Illman J, Corringham R, Robinson Jr D, et al. Are inflammatory cytokines the common link between cancer-associated cachexia and depression? *J Support Oncol*. 2005; 3: 37–50.
53. Padilla GV. Psychological aspects of nutrition and cancer. *Surg Clin North Am* 1986; 66: 1121–1135.

54. Lesko LM (1989) Psychosocial issues in the diagnosis and management of cancer cachexia and anorexia. *Nutrition* 1989; 5: 114–116.
55. Chochinov HM. Depression in cancer patients. *Lancet Oncol.* 2001; 2: 499–505.
56. Fearon KCH, Strasser F, Anker SD, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol.* 2011; 12: 489–95.
57. Tisdale MJ. Cachexia in cancer patients. *Nat Rev Cancer.* 2002; 2: 862–71.
58. Evans WJ, Morley JE, Argilés J, et al. Cachexia: a new definition. *Clin Nutr.* 2008; 27: 793–9.
59. Springer J, von Haehling S, Anker SD. The need for a standardized definition for cachexia in chronic illness. *Nat Clin Pract Endocrinol Metabol.* 2006;2:416–7.
60. Lainscak M, Filippatos GS, Gheorghiade M, et al. Cachexia: common, deadly, with an urgent need for precise definition and new therapies. *Am J Cardiol.* 2008; 101: 8E–10E.
61. Hopkinson JB, Wright DNM, McDonald JW, Corner JL. The prevalence of concern about weight loss and change in eating habits in people with advanced cancer. *J Pain Symptom Manag.* 2006; 32: 322–31
62. 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.
63. Diffie GM, Kalfas K, Al-Majid S, McCarthy DO. Altered expression of skeletal muscle myosin isoforms in cancer cachexia. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2002; 283: C1376–82.
64. Tijerina AJ. The biochemical basis of metabolism in cancer cachexia. *Dimens Crit Care Nurs.* 2004; 23: 237–43
65. Teunissen SCCM, Wesker W, Kruitwagen C, et al. Symptom prevalence in patients with incurable cancer: a systematic review. *J Pain Symptom Manag.* 2007; 34: 94–104.

66. Argilés JM. Cancer-associated malnutrition. *Eur J Oncol Nurs*. 2005; 9 Suppl 2:S39–50
67. Skipworth RJE, Stewart GD, Dejong CHC, et al. Pathophysiology of cancer cachexia: much more than host–tumour interaction? *Clin Nutr*. 2007; 26: 667–76
68. Tan BH, Birdsell LA, Martin L, et al. Sarcopenia in an overweight or obese patient is an adverse prognostic factor in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res*. 2009 Nov 15; 15(22): 6973-9.
69. Plank LD. Dual-energy X-ray absorptiometry and body composition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005; 8: 305-309.
70. 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: 629-35.
71. Prado CM, Baracos VE, McCargar LJ, et al. Body composition as an independent determinant of 5-fluorouracil-based chemotherapy toxicity. *Clin Cancer Res*. 2007; 13: 3264-3268.
72. Skipworth RJ, Stewart GD, Dejong CH, et al. Pathophysiology of cancer cachexia: much more than host–tumour interaction? *Clin Nutr* 2007; 26:667–676.
73. Mantovani A, Allavena P, Sica A, et al. Cancer-related inflammation. *Nature* 2008; 24; 454(7203) :436-44.
74. Falconer JS, Fearon KC, Ross JA, et al. Acute-phase protein response and survival duration of patients with pancreatic cancer. *Cancer* 1995; 75:2077– 2082.
75. Costelli P. 5th Cancer Cachexia Conference, Barcelona 5-8 December 2009: Proceedings
76. Tisdale MJ. Pathogenesis of cancer cachexia. *J Support Oncol* 2003; 1:159–68
77. Rubin H. Cancer cachexia: its correlations and causes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;

78. Gyasi Johnson, Agnès Sallé, Gérard Lorimier, et al. Cancer cachexia: Measured and predicted resting energy expenditures for nutritional needs evaluation. *Nutrition* 2008; 24:443–450
79. Dong-xing Cao, Guo-haoWu, Bo Zhang, et al. Resting energy expenditure and body composition in patients with newly detected cancer *Clinical Nutrition* 2010; 29: 72–77.
80. Marina M. Reeves, Diana Battistutta, Sandra Capra, et al. Resting energy expenditure in patients with solid tumors undergoing anticancer therapy. *Nutrition* 2006; 22: 609–615.
81. Jiang Wu, Cuihua Huang, Haibo Xiao, et al. Weight loss and resting energy expenditure in male patients with newly diagnosed esophageal cancer. *Nutrition* 2013; 29: 1310–1314.
82. Cao DX, Wu GH, Zhang B, et al. Resting energy expenditure and body composition in patients with newly detected cancer. *Clin Nutr* 2010; 29:72–7.
83. Bosaeus I, Daneryd P, Svanberg E, et al. Dietary intake and resting energy expenditure in relation to weight loss in unselected cancer patients. *Int. J. Cancer* 2001; 93:380–383.
84. Arbeit JM, Lees DE, Corsey R & Brennan MF. Resting energy expenditure in controls and cancer patients with localized and diffuse disease. *Ann Surg* 1984; 199:292– 8.
85. Hansell DT, Davies JW & Burns HJ. Effects of hepatic metastases on resting energy expenditure in patients with colorectal cancer. *Br J Surg* 1986; 73: 659–62.
86. Macfie J, Burkinshaw L, Oxby C, et al. The effect of gastrointestinal malignancy on resting metabolic expenditure. *Br J Surg* 1982; 69: 443– 6.
87. Agustsson T, Ryden M, Hoffstedt J, et al. Mechanism of increased lipolysis in cancer cachexia. *Cancer Res* 2007; 67(11): 5531–7.

88. Baracos VE. Regulation of skeletal-muscle protein turnover in cancer-associated cachexia. *Nutrition* 2000; 16: 1015–8.
89. Nixon DW, Heymsfield SB, Cohen AE, et al. Protein-calorie undernutrition in hospitalized cancer patients. *Am J Med* 1980; 68: 683–90.
90. Preston T, Slater C, McMillan DC, et al. Fibrinogen synthesis is elevated in fasting cancer patients with an acute phase response. *J Nutr* 1998; 128:1355–1360.
91. Tisdale MJ. Cancer anorexia and cachexia. *Nutrition* 2001; 17: 438–42.
92. Tisdale MJ. Metabolic abnormalities in cachexia and anorexia. *Nutrition* 2000; 16: 1013–4.
93. Todorov P, Cariuk P, McDevitt T, et al. Characterization of a cancer cachectic factor. *Nature* 1996; 379: 739–42.
94. Lorite MJ, Thompson MG, Drake JL, et al. Mechanisms of muscle protein degradation induced by a cancer cachectic factor. *Br J Cancer* 1998; 78: 850–6.
95. Pelicano H, Martin DS, Xu RH, et al. Glycolysis inhibition for anticancer treatment. *Oncogene* 2006; 25: 4633–4646.
96. Copeland WC, Wachsman JT, Johnson FM, et al. Mitochondrial DNA alterations in cancer. *Cancer Invest* 2002; 20: 557–569.
97. Semenza GL, Roth PH, Fang HM, et al. Transcriptional regulation of genes encoding glycolytic enzymes by hypoxia-inducible factor 1. *J Biol Chem* 1994; 269: 23757–23763.
98. Kim JW, Tchernyshov I, Semenza GL, et al. HIF-1-mediated expression of pyruvate dehydrogenase kinase: a metabolic switch required for cellular adaptation to hypoxia. *Cell Metab* 2006; 3: 177–185.
99. Ritz P. 5th Cancer Cachexia Conference, Barcelona 5-8 December 2009: Proceedings.

100. Holroyde CP, Skutches CL, Boden G, et al. Glucose metabolism in cachectic patients with colorectal cancer. *Cancer Res* 1984; 44: 5910–5913.
101. DeWys WD, Begg C, Lavin PT, et al. Eastern Cooperative Oncology Group. 1980. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. *Am J Med* 1980; 69: 491–497.
102. Andreyev HJN., Norman AR, Oates J, Cunningham D. Why do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancies? *Eur J Cancer* 1998; 34: 503–509.
103. Rickard KA, Detamore CM, Coates TD, et al. Effect of nutrition staging on treatment delays and outcome in Stage IV neuroblastoma. *Cancer* 1983; 52: 587–598.
104. Meguid MM, Mughal MM, Debonis D, et al. Influence of nutritional status on the resumption of adequate food intake in patients recovering from colorectal cancer operations. *The Surgical Clinics of North America* 1986; 66: 1167–1176.
105. van Bokhorst-de van der Schueren MA, van Leeuwen PA, Sauerwein HP, et al. Assessment of malnutrition parameters in head and neck cancer and their relation to postoperative complications. *Head and Neck* 1997; 19: 419–425.
106. Jagoe RT, Goodship TH & Gibson GJ. The influence of nutritional status on complications after operations for lung cancer. *Ann Thor Surg* 2001; 71:, 936–943.
107. Langer CJ, Hoffman JP & Ottery FD. Clinical significance of weight loss in cancer patients: rationale for the use of anabolic agents in the treatment of cancer-related cachexia. *Nutrition* 2001; 17 (1, Suppl.): S1–S20.
108. DeWys WD, Begg C, Lavin P, Band P. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. *Am J Med.* 1980; 69:491–7.
109. Fearon KCH, Voss AC, Hustead DS, Cancer Cachexia Study Group. Definition of cancer cachexia: effect of weight loss, reduced food intake, and systemic inflammation on functional status and prognosis. *Am J Clin Nutr.* 2006; 83: 1345–50.

110. Bachmann J, Heiligensetzer M, Krakowski-Roosen H, et al. Cachexia worsens prognosis in patients with resectable pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg.* 2008; 12: 1193–201.
111. Caissie A, Culleton S, Nguyen J, Zhang L. What QLQ-C15-PAL symptoms matter most for overall quality of life in patients with advanced cancer? *World J Oncol.* 2011; 2: 166–74.
112. 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.
113. Robinson G, Goldstein M, Levine GM, et al. 1987. Impact of nutritional status on DRG length of stay. *J Par Ent Nut* 1987; 11: 49–51
114. Shaw-Stiffel TA, Zarny LA, Pleban WE, et al. Effect of nutrition status and other factors on length of hospital stay after major gastrointestinal surgery. *Nutrition* 1993; 9: 140–145.
115. Braunschweig C, Gomez S & Sheean PM. Impact of declines in nutritional status on outcomes in adult patients hospitalized for more than 7 days. *JADA* 2000; 100: 1316–1322.
116. Edington J, Boorman J, Durrant ER, et al. 2000. Prevalence of malnutrition on admission to four hospitals in England. The Malnutrition Prevalence Group. *Clin Nutr* 2000; 19: 191–195.
117. Rickard KA, Detamore CM, Coates TD, et al. Effect of nutrition staging on treatment delays and outcome in Stage IV neuroblastoma. *Cancer* 1983; 52: 587–598.
118. Gogos GA, Ginopoulos P, Salsa B, et al. Dietary -3 polyunsaturated fatty acids plus vitamin E restore immunodeficiency and prolong survival for severely ill patients with generalized malignancy. *Cancer* 1998; 82: 395–402.
119. van Bokhorst-de van der Schueren MAE, van Leeuwen PA, Kuik DJ, et al. The impact of nutritional status on the prognoses of patients with advanced head and neck cancer. *Cancer* 1999; 86: 519–527.

120. Ross PJ, Ashley S, Norton A, et al. 2004. Do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for lung cancers? *Br J Cancer* 2004; 90:, 1905–1911.
121. McClement S. Cancer anorexia–cachexia syndrome: psychological effect on the patient and family. *J Wound Ostomy Continence Nurs.* 2005; 32: 264–8.
122. Raison CL, Miller AH. Depression in cancer: new developments regarding diagnosis and treatment. *Biol Psychiatry.* 2003; 54: 283–94.
123. 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.
124. Reid J, McKenna H, Fitzsimons D, McCance T. The experience of cancer cachexia: a qualitative study of advanced cancer patients and their family members. *Int J Nurs Stud.* 2009; 46: 606–16.
125. Bauer J, Capra S and Ferguson M. Use of the scored Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) as a nutrition assessment tool in patients with cancer. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56: 779 – 785.
126. Digant Gupta Pankaj G. Vashi Carolyn A. Lammersfeld Donald P. Role of Nutritional Status in Predicting the Length of Stay in Cancer: A Systematic Review of the Epidemiological Literature. *Ann Nutr Metab* 2011; 59: 96–106
127. Spiro A, Baldwin C, Patterson A, et al. The views and practice of oncologists towards nutritional support in patients receiving chemotherapy. *Br J Cancer* 2006; 95:431–434.
128. DeCicco PV, Wunderlich SM & Emmolo JS. Determination of malnourishment in the head and neck cancer patient: assessment tools and nutrition education of radiation oncologists. *Support Care Cancer* 2010; 19:123–130.
129. Skipworth J, Foster J, Raptis D, Hughes F. The effect of preoperative weight loss and

body mass index on postoperative outcome in patients with esophagogastric carcinoma. *Dis Esophagus* 2009; 22: 559–563.

130. Hendry PO, Hausel J, Nygren J, et al. Determinants of outcome after colorectal resection within an enhanced recovery programme. *Br J Surg* 2009; 96: 197–205.

131. Mullen JT, Davenport DL, Hutter MM, et al. Impact of body mass index on perioperative outcomes in patients undergoing major intra-abdominal cancer surgery. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 2164–2172.

132. Ferrucci LM, Bell D, Thornton J, et al. Nutritional status of patients with locally advanced pancreatic cancer *Support Care Cancer* 2011; 19(11): 1729–1734

133. Bohm A & Heitmann BL. The use of bioelectrical analysis for body composition in epidemiological studies. *Eur J Clin Nutr* 2013; 67 Suppl 1: S79-85.

134. Barbosa-Silva MC, Barros AJ, Wang J, et al. Bioelectrical impedance analysis: population reference values for phase angle by age and sex. *Am J Clin Nutr* 82, 49–52, 2005.

135. Selberg O and Selberg D: Norms and correlates of bioimpedance phase angle in healthy human subjects, hospitalized patients, and patients with liver cirrhosis. *Eur J Appl Physiol* 2002; 86; 509–516.

136. Ott M, Fischer H, Polat H, et al. Bioelectrical impedance analysis as a predictor of survival in patients with human immunodeficiency virus infection. *J AIDS Hum Retrovirol* 9, 20–25, 1995.

137. Schwenk A, Beisenherz A, Romer K, et al. Phase angle from bioelectrical impedance analysis remains an independent predictive marker in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral treatment. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 496–501.

138. Kyle U, Genton L & Pichard c. Low phase angle determined by bioelectrical impedance analysis is associated with malnutrition and nutritional risk at hospital admission. *Clin Nutr* 2013; 32: 294-299.

139. Sánchez-Lara K , Turcott JK, Juárez E, et al. Association of Nutrition Parameters Including Bioelectrical Impedance and Systemic Inflammatory Response With Quality of Life and Prognosis in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Prospective Study. *Nutrition and Cancer* 2012; 64: 4, 526-534
140. Gupta D, Lammersfeld CA, Vashi PG, et al. Bioelectrical impedance phase angle in clinical practice: implications for prognosis in stage IIIB and IV non-small-cell lung cancer. *BMC Cancer* 2009; 9: 37.
141. Gupta D, Lis CG, Dahlk SL, et al. Bioelectrical impedance phase angle as a prognostic indicator in advanced pancreatic cancer. *Br J Nutr* 2004; 92: 957–962.
142. Gupta D, Lammersfeld CA, Burrows JL, et al. Bioelectrical impedance phase angle in clinical practice: implications for prognosis in advanced colorectal cancer. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1634–1638.
143. Gupta D, Lammersfeld CA, Vashi PG, et al. Biometrical impedance phase angle as a prognostic indicator in breast cancer. *BMC Cancer* 2008; 8: 249–256.
144. Lohsiriwat V, Chinswangwatanakul V, Lohsiriwat S, et al. Hypoalbuminemia is a predictor of delayed postoperative bowel function and poor surgical outcomes in right-sided colon cancer patients. *Asia Pac J Clin Nutr* 2007; 16: 213–217.
145. de Luis DA, Izaola O, Cuellar L, et al. Nutritional assessment: predictive variables at hospital admission related with length of stay. *Ann Nutr Metab* 2006; 50: 394–398.
146. Diaz-Montes TP, Zahurak ML, Bristow RE. Predictors of extended intensive care unit resource utilization following surgery for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2007; 107: 464–468.
147. Dixon MR, Haukoos JS, Udani SM, et al. Carcinoembryonic antigen and albumin predict survival in patients with advanced colon and rectal cancer. *Arch Surg* 2003; 138: 962–966

148. Sun LC, Chu KS, Cheng SC, et al. Preoperative serum carcinoembryonic antigen, albumin and age are supplementary to UICC staging systems in predicting survival for colorectal cancer patients undergoing surgical treatment. *BMC Cancer* 2009; 9: 288.
149. 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.
150. Narayanan V, Gaudiani JL & Mehler PS. Serum albumin levels may not correlate with weight status in severe anorexia nervosa. *Eat Disord* 2009; 17: 322-6.
151. Marsik C, Kazemi-Shirazi L, Schickbauer T, et al. C-reactive protein and allcause mortality in a large hospital-based cohort. *Clin Chem* 2008; 54:343–349.
152. McMillan DC. An inflammation-based prognostic score and its role in the nutrition-based management of patients with cancer. *Proc Nutr Soc* 2008; 67:257–262.
153. Forrest LM, McMillan DC, McArdle CS, et al. Evaluation of cumulative prognostic scores based on the systemic inflammatory response in patients with inoperable nonsmall-cell lung cancer. *Br J Cancer* 2003; 89:1028–1030.
154. Ottery FD. Rethinking nutritional support of the cancer patient: the new field of nutritional oncology. *Sem Oncol* 1994; 21: 770 – 778.
155. Ottery FD. Patient-Generated Subjective Global Assessment In: *The Clinical Guide to Oncology Nutrition*, 2000, ed. PD McCallum & CG Polisena, pp 11 – 23. Chicago : The American Dietetic Association.
156. Huhmann M & August D. Review of American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Clinical Guidelines for Nutrition Support in Cancer Patients: Nutrition Screening and Assessment. *Nutr Clin Pract* 2008; 23: 182.
157. Guo W, Ou G, Li X, et al. Screening of the nutritional risk of patients with gastric carcinoma before operation by NRS 2002 and its relationship with postoperative results. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 800–803.

158. Guigoz Y, Vellas B, Garry PJ. Assessing the nutritional status of the elderly: the Mini Nutritional Assessment as part of the geriatric evaluation. *Nutr Rev* 1996; 54: 59–65.
159. Amaral TF, Antunes A, Cabral S, et al. An evaluation of three nutritional screening tools in a Portuguese oncology centre. *J Hum Nutr Diet* 2008; 21: 575–583.
160. Sungurtekin H, Sungurtekin U, Hanci V, Erdem E. Comparison of two nutrition assessment techniques in hospitalized patients. *Nutrition* 2004; 20(5): 428-432.
161. Dempsey DT, Buzby GP, Mullen JL. Nutritional assessment in the seriously ill patient. *J Am Coll Nutr* 1983; 2: 15-22
162. Odelli C, Burgess D, Bateman L, et al. Nutrition support improves patient outcomes, treatment tolerance and admission characteristics in oesophageal cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2005; 17: 639–645.
163. Wu BW, Yin T, Cao WX, et al. Clinical application of subjective global assessment in Chinese patients with gastrointestinal cancer. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 3542–3549.
164. Lohsiriwat V, Chinswangwatanakul V, Lohsiriwat S, et al. Hypoalbuminemia is a predictor of delayed postoperative bowel function and poor surgical outcomes in right-sided colon cancer patients. *Asia Pac J Clin Nutr* 2007; 16: 213–217.
165. Bauer J & Capra S. Comparison of a malnutrition screening tool with subjective global assessment in hospitalised patients with cancer—sensitivity and specificity. *Asia Pac J Clin Nutr* 2003; 12: 257–260
166. Roulston F & McDermott R. Comparison of three validated nutritional screening tools in the oncology setting. *Proc Soc Nutr* 2008; 67(OCE7): E260
167. Ferguson M, Capra S, Bauer J & Banks M. Development of a valid and reliable malnutrition screening tool for adult acute hospital patients. *Nutrition* 1999; 15: 458-464.
168. Sungurtekin H, Sungurtekin U, Balci C, et al. The influence of nutritional status on

complications after major intraabdominal surgery. *J Am Coll Nutr* 2004; 23: 227–232.

169. Kondrup J, Rasmussen HH, et al, Ad Hoc ESPEN Working Group. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clin Nutr* 2003; 22: 321–336.

170. Bozzetti F, SCRINIO Working Group. Screening the nutritional status in oncology: a preliminary report on 1,000 outpatients. *Support Care Cancer* 2009; 17:279–284.

171. Mariani L, Lo Vullo S, Bozzetti F, On behalf of the SCRINIO Working Group. Weight loss in cancer patients: a plea for a better awareness of the issue. *Support Care Cancer* 2012; 20(2): 301–309.

172. Bozzetti F, Mariani L. Defining and classifying cancer cachexia: a proposal by the SCRINIO Working Group. *J Parenter Enteral Nutr* 2009; 33:361–367.

173. Sorensen J, Kondrup J, Prokopowicz J, EuroOOPS study group. EuroOOPS: an international, multicentre study to implement nutritional risk screening and evaluate clinical outcome. *Clin Nutr* 2008; 27:340–349.

174. Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, et al. What is subjective global assessment of nutritional status? *J Parenter Enteral Nutr*. 1987; 11:8-13.

175. Ottery FD. Definition of standardized nutritional assessment and interventional pathways in oncology. *Nutrition* 1996; 12(Suppl 1), S15–S19.

176. Persson C, Sjoden PO & Glimelius B. The Swedish version of the patient-generated subjective global assessment of nutritional status: gastrointestinal vs urological cancers. *Clin. Nutr.* 1999; 18: 71–77.

177. Ottery F, Bender F & Kasenic S. The design and implementation of a model of nutritional oncology program. *Oncol. Iss.* 2002; 17: (2 Suppl), 3–8.

178. Koom WS, Ahn SD, Song SY. Nutritional status of patients treated with radiotherapy as determined by subjective global assessment. *Radiat Oncol J* 2012; 30(3): 132-139.

179. Sánchez-Lara K, Turcott J, Juárez E, et al. Association of Nutrition Parameters Including Bioelectrical Impedance and Systemic Inflammatory Response With Quality of Life and Prognosis in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Prospective Study, *Nutrition and Cancer* 2012; 64:4, 526-534.

180. Isenring E, Bauer J and Capra S. The scored Patient-generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) and its association with quality of life in ambulatory patients receiving radiotherapy. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57: 305–309.

181. Guigoz Y, Vellas B, Garry PJ. Assessing the nutritional status of the elderly: the Mini Nutritional Assessment as part of the geriatric evaluation. *Nutr Rev* 1996; 54: 59–65.

14,17apoAS_13

182. Huhmann MB & Cunningham RS. Importance of nutritional screening in treatment of cancer-related weight loss. *Lancet Oncol* 2005; 6: 334–343.

183. Bauer J, Capra S and Ferguson M. Use of the scored Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) as a nutrition assessment tool in patients with cancer. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56: 779–785.

184. Giannousi Z, Gioulbasanis I & Pallis A. Nutritional status, acute phase response and depression in metastatic lung cancer patients: correlations and association prognosis. *Support Care Cancer* 2012; 20: 1823–1829.

185. Gioulbasanis I, Patrikidou A, Kitikidou K, et al. Baseline Plasma Levels of Interleukin-8 in Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer Patients: Relationship With Nutritional Status and Prognosis, *Nutrition and Cancer* 2012; 64:1 41-47.

186. Gioulbasanis I, Baracos VE, Giannousi Z. Baseline nutritional evaluation in metastatic lung cancer patients: Mini Nutritional Assessment versus weight loss history. *Annals of Oncology* 2010.

187. Read JA, Crockett N, Volker DH et al. Nutritional assessment in cancer: comparing the Mini-Nutritional Assessment (MNA) with the scored Patient-Generated Subjective

Global Assessment (PG-SGA). *Nutr Cancer* 2005; 53: 51–56.

188. Thompson FE & Subar AF. Dietary assessment methodology. In: Coulston AM, Boushey CJ, eds. *Nutrition in the Prevention and Treatment of Disease*. 2nd ed. San Diego, CA: Academic Press; 2008.

189. Thompson F, Subar A, Lopia C, et al. Need for Technological Innovation in Dietary Assessment. *J Am Diet Assoc* 2010; 48-51

190. Rebro SM, Patterson RE, Kristal AR & Cheney CL. The effect of keeping food records on eating patterns. *J Am Diet Assoc* 1998 ;98: 1163-1165.

191. Gersovitz M, Madden JP & Smiciklas-Wright H. Validity of the 24-hr. dietary recall and seven-day record for group comparisons. *J Am Diet Assoc*. 1978; 73: 48-55.

192. Dodd KW, Guenther PM, Freedman LS, et al. Statistical methods for estimating usual intake of nutrients and foods: A review of the theory. *J Am Diet Assoc*. 2006; 106: 1640-1650.

193. Hartman AM, Brown CC, Palmgren J, et al. Variability in nutrient and food intakes among older middle-aged men. Implications for design of epidemiologic and validation studies using food recording. *Am J Epidemiol* 1990; 132: 999-1012.

194. Guinn CH, Baxter SD, Hardin JW, et al. Intrusions in children's dietary recalls: The roles of BMI, sex, race, interview protocol, and social desirability. *Obesity (Silver Spring)*. 2008; 16: 2169-2174.

195. Baxter SD, Thompson WO, Davis HC & Johnson MH. Impact of gender, ethnicity, meal component, and time interval between eating and reporting on accuracy of fourth-graders' self-reports of school lunch. *J Am Diet Assoc* 1997; 97: 1293-1298.

196. Willett WC, Sampson L, Stampfer MJ, et al. Reproducibility and validity of a semiquantitative food frequency questionnaire. *Am J Epidemiol* 1985; 122: 51-65.

197. Meyerhardt J, Heseltine D, Campos H, et al. Assessment of a Dietary Questionnaire

in Cancer Patients Receiving Cytotoxic Chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8453-8460.

198. Surwillo A & Wawrzyniak A. Nutritional Assessment of Selected Patients with Cancer. *Rocz Panstw Zakl Hig* 2013; 64: 225-33.

199. Howe GR and Burch JD: Nutrition and pancreatic cancer. *Cancer Causes Control* 1996; 7: 69–82

200. Stolzenberg-Solomon RZ, Pietinen P, Taylor PR, et al. Prospective study of diet and pancreatic cancer in male smokers. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 783–792.

201. Thiebaut ACM, Jiao L, Silverman DT, et al. Dietary fatty acids and pancreatic cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 1001–1011.

202. Berquin IM, Edwards IJ, and Chen YQ: Multi-targeted therapy of cancer by omega-3 fatty acids. *Cancer Letters* 2008; 269: 363–377.

203. Wendel M and Heller AR: Anticancer actions of omega-3 fatty acids—current state and future perspectives. *Anticancer Agents Med Chem* 2009; 9: 457–470.

204. Augustine AH, Lowenstein LM, Harris WS, et al. Treatment with omega-3 fatty acid ethyl-ester alters fatty acid composition of lipoproteins in overweight or obese adults with insulin resistance. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2013; article in press

205. Gerber M, Thiebaut A, Astorg P, et al. Dietary fat, fatty acid composition and risk of cancer. *Eur J Lipid Sci Technol* 2005; 107: 540–559.

206. Calder PC. N-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *Am J Clin Nutr* 2006; 83(6suppl): 1505S-1519S.

207. Baracos VE, Mazurak VC & MaDW. n-3 Polyunsaturated fatty acids throughout the cancer trajectory: influence on disease incidence, progression, response to therapy and cancer-associated cachexia. *Nutr Res Rev* 2004; 17: 177-192.

208. Gerber M. Omega-3 fatty acids and cancers: a systematic update review of

epidemiological studies. *Br J Nutr* 2012; 107(Suppl 2): S228-S239.

209. Lo C-J, Chiu KC, Fu M, et al. Fish oil augments macrophage cyclooxygenase II (COX-2) gene expression induced by endotoxin. *J Surg Res*. 1999; 86(1): 103-107.

210. Dempke W, Rie C, Grothey A, Schmoll H-J. Cyclooxygenase-2: a novel target for cancer chemotherapy? *J Cancer Res Clin Oncol* 2001;127(7): 411-417.

211. Whitehouse AS & Tisdale MJ. Increased expression of the ubiquitin-proteasome pathway in murine myotubes by proteolysis-inducing factor (PIF) is associated with activation of the transcription factor NK-kB. *Br J Cancer* 2003; 89: 1116–1122.

212. Calder PC. Immunomodulation by omega-3 fatty acids. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2007; 77: 327–335.

213. Jho DH, Cole SM, Lee EM, et al. Role of omega-3 fatty acid supplementation in inflammation and malignancy. *Integr Cancer Ther* 2004; 3: 98–111.

214. Fearon KC, Von Meyenfeldt MF, Moses AGW, et al. Effect of a protein and energy dense n-3 fatty acid enriched oral supplement on loss of weight and lean tissue in cancer cachexia: a randomised double blind trial. *Gut* 2003; 52 :1479–1486.

215. Wigmore SJ, Fearon KCH, Maingay JP, et al. Down-regulation of the acute-phase response in patients with pancreatic cancer cachexia receiving oral eicosapentaenoic acid is mediated via suppression of interleukin-6. *Clin Sci* 1997; 92: 215-221.

216. Falconer JS, Ross JA, Fearon KCH, et al. Effect of eicosapentaenoic acid and other fatty acids on the growth in vitro of human pancreatic cancer cell lines. *Br J Cancer* 1994; 69: 826-832.

217. Colomer R, Moreno-Nogueira J, Garcia-Luna P, et al. n-3 fatty acids, cancer and cachexia: a systematic review on the literature. *Br J Nutr* 2007; 97: 823–831.

218. Fedor D & Kelley DS. Prevention of insulin resistance by n-3 polyunsaturated fatty acids. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009; 12: 138-46.

219. Evan GI & Vousden KH. Proliferation, cell cycle and apoptosis in cancer. *Nature* 2001; 411: 342–348.
220. Mizushima N, Levine B, Cuervo AM, Klionsky DJ. 2008. Autophagy fights disease through cellular self-digestion. *Nature* 2008; 451: 1069–1075.
221. Fukui M, Kang KS, Okada K. EPA, an Omega-3 Fatty Acid, Induces Apoptosis in Human Pancreatic Cancer Cells: Role of ROS Accumulation, Caspase-8 Activation, and Autophagy Induction. *J Cell Biochem* 2013; 114: 192–203.
222. Kang KS, Wang P, Yamabe N, et al. Docosahexaenoic acid induces apoptosis in MCF-7 cells in vitro and in vivo via reactive oxygen species formation and caspase 8 activation. *PLoS ONE* 2010; 5(4): e10296
223. Ryan AM, Reynolds JV, Healy L, et al. Enteral nutrition enriched with eicosapentaenoic acid (EPA) preserves lean body mass following esophageal cancer surgery: results of a double-blinded randomized controlled trial. *Ann Surg* 2009; 249: 355–363.
224. van der Meij BS, Langius JA, Smit EF, et al. Oral nutritional supplements containing (n-3) polyunsaturated fatty acids affect the nutritional status of patients with stage III non-small cell lung cancer during multimodality treatment. *J Nutr* 2010; 140: 1774–1780.
225. Murphy RA, Mourtzakis M, Chu QSC, et al. Nutritional intervention with fish oil provides a benefit over standard of care on weight and skeletal muscle mass in non-small cell lung cancer patients receiving chemotherapy. *Cancer* 2011; 117: 1775–1782.
226. Weed HG, Ferguson ML, Gaff RL, et al. Lean body mass gain in patients with head and neck squamous cell cancer treated perioperatively with a protein- and energy-dense nutritional supplement containing eicosapentaenoic acid. *Head Neck* 2011; 33 (7): 1027–1033.
227. Fearon KC, Von Meyenfeldt MF, Moses AG, et al. Effect of a protein and energy

dense N-3 fatty acid enriched oral supplement on loss of weight and lean tissue in cancer cachexia: a randomised double blind trial. *Gut* 2003; 52: 1479–1486.

228. Fearon KC, Barber MD, Moses AG, et al. Double-blind, placebo-controlled, randomized study of eicosapentaenoic acid diester in patients with cancer cachexia. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3401–3407.

229. Jatoi A, Rowland K, Loprinzi CL, et al. An eicosapentaenoic acid supplement versus megestrol acetate versus both for patients with cancer-associated wasting: a North Central Cancer Treatment Group and National Cancer Institute of Canada collaborative effort. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2469–2476.

230. Burns CP, Halabi S, Clamon G, et al. Phase II study of highdose fish oil capsules for patients with cancer-related cachexia. *Cancer* 2004; 101(2): 370–8.

231. Raison CL & Miller AH. Depression in cancer: new developments regarding diagnosis and treatment. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 283-294.

232. Taylor LAL, Pletschen J, Arends C, et al. Marine phospholipids – a promising new dietary approach to tumor-associated weight loss, *Support Care Cancer* 2010; 18: 159-170.

233. van der Meij BS, Langius JA, Spreeuwenberg MD, et al. Oral nutritional supplements containing n-3 polyunsaturated fatty acids affect quality of life and functional status in lung cancer patients during multimodality treatment: an RCT. *Eur J Clin Nutr* 2012; 66: 399-404.

234. Murphy RA, Yeung E, Mazurak VC & Mourtzakis M. Influence of eicosapentanoic acid supplementation on lean body mass in cancer cachexia. *Br J Cancer* 2011; 105: 1469-1473.

235. Finocchiaro C, Segre O, Fadda M. Effect of n-3 fatty acids on patients with advanced lung cancer: a double-blind, placebo-controlled study. *Br J Nutr* 2012; 108: 327–333

236. Vaughan VC, Hassing MR & Lewandowski PA. Marine polyunsaturated fatty acids and cancer therapy. *Br J Cancer* 2013; 108: 486-492.

237. Roodhart LMLG, Daenen EC, Stigter HJ, et al. Mesenchymal stem cells induce resistance to chemotherapy through the release of platinum-induced fatty acids. *Cancer Cell* 2011; 20: 370-383.
238. Oncology (Onc) Pancreatic Cancer: Use of Omega-3 Fatty Acid-Enhanced Medical Food Supplement or Oral Supplement. ADA Evidence Analysis Library 2011; <http://www.adaevidencelibrary.com>
239. Klarod K, Hongsprabhas P & Khampitak T. Serum antioxidant levels and nutritional status in early and advanced stage lung cancer patients. *Nutrition* 2011; 27: 1156–1160.
240. The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers., *N Engl J. Med.* 1994; 330: 1029–1035.
241. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, et al. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease, *N Engl J Med* 1996; 334: 1150–1155.
242. Hennekens CH, Buring JE, Manson JE, et al. Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease, *N Engl J Med* 1996; 334: 1145–1149.
243. Wang K, Chen S, Xie W & Wan YJ. Retinoids induce cytochrome P450 3A4 through RXR/VDR-mediated pathway, *Biochem Pharmacol* 2008; 75: 2204–2213.
244. Chen S, Wang K & Wan YJ. Retinoids activate RXR/CAR-mediated pathway and induce CYP3A, *Biochem Pharmacol* 2010; 79: 270–276.
245. Wang K, Mendy AJ, Dai G, et al. Retinoids activate the RXR/SXR-mediated pathway and induce the endogenous CYP3A4 activity in Huh7 human hepatoma cells. *Toxicol Sci* 2006; 92: 51–60.
246. Fritz H, Kennedy D, Fergusson D, et al. Vitamin A and Retinoid Derivatives for Lung

Cancer: A Systematic Review and Meta Analysis. PLoS ONE 2011; 6(6): e21107.

247. Roswall N, Olsen A & Christensen J. Source-specific effects of micronutrients in lung cancer prevention. Lung Cancer 2010; 67: 275–281.

248. Muller PY, Netscher T, Frank J, et al. Comparative quantification of pharmacodynamic parameters of chiral compounds (RRR- vs. all-rac-alpha tocopherol) by global gene expression profiling. J Plant Physiol 2005; 162: 811–7.

249. Chen YC, Prabhu KS & Mastro AM. Is Selenium a Potential Treatment for Cancer Metastasis? Nutrients 2013; 5: 1149-1168.

250. Caffrey PB & Frenkel GD. Selenium compounds prevent the induction of drug resistance by cisplatin in human ovarian tumor xenografts in vivo. Cancer Chem & Pharmacol 2000; 46: 74–78.

251. Satoh M, Naganuma A & Imura N. Effect of coadministration of selenite on the toxicity and antitumor activity of cis-diamminedichloroplatinum (II) given repeatedly to mice. Cancer Chem & Pharmacol 1992; 30: 439–443.

252. Hu YJ, Chen Y, Zhang YQ, et al. The protective role of selenium on the toxicity of cisplatin-contained chemotherapy regimen in cancer patients. Biological Trace Element Research 1997; 56: 331–341.

253. Reid ME, Duffield-Lillico AJ, Garland L, et al. Selenium supplementation and lung cancer incidence: an update of the nutritional prevention of cancer trial. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2002; 11: 1285–1291.

254. Oncology (Onc) Lung Cancer: Chemotherapy and Use of Antioxidant Vitamins C, E and Beta-Carotene Oral Supplements. ADA Evidence Analysis Library 2011; <http://www.adaevidencelibrary.com>

255. 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

Assembly, Tokyo, Japan, October 1975 35th WMA General Assembly, Venice, Italy, October 1983 41st WMA General Assembly, Hong Kong, September 1989 48th WMA General Assembly, Somerset West, Republic of South Africa, October 1996

256. Τριχοπούλου Αντωνία, Πίνακες Σύνθεσης Τροφίμων και Ελληνικών Φαγητών, Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιάνου, 3^η έκδοση, Αθήνα 2004

257. National Research Council. Dietary Reference Intakes: The Essential Guide to Nutrient Requirements. Washington, DC: The National Academies Press, 2006.

258. Datema F, Ferrier M & Baatenburg de Jong B. Impact of severe malnutrition on short-term mortality in head and neck cancer. *Oral Oncol* 2011; 47: 910-914.

259. Salas S, Deville JL, Giorgi R, et al. Nutritional factors as predictors of response to radio-chemotherapy and survival in unresectable squamous head and neck carcinoma. *Radioth Oncol* 2008; 87: 195-200.

260. Aaldriks A, van der Geest L, Giltay E, et al. Frailty and malnutrition predictive of mortality risk in older patients with advanced colorectal cancer receiving chemotherapy. *J Geriat Oncol* 2013; 4: 218-226.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι: MNA

NESTLÉ NUTRITION SERVICES



Mini Nutritional Assessment MNA®

Last name:	First name:	Sex:	Date:
Age:	Weight, kg:	Height, cm:	I.D. Number:

Complete the screen by filling in the boxes with the appropriate numbers.

Add the numbers for the screen. If score is 11 or less, continue with the assessment to gain a Malnutrition Indicator Score.

Screening	
A Has food intake declined over the past 3 months due to loss of appetite, digestive problems, chewing or swallowing difficulties? 0 = severe loss of appetite 1 = moderate loss of appetite 2 = no loss of appetite	<input type="checkbox"/>
B Weight loss during the last 3 months 0 = weight loss greater than 3 kg (6.6 lbs) 1 = does not know 2 = weight loss between 1 and 3 kg (2.2 and 6.6 lbs) 3 = no weight loss	<input type="checkbox"/>
C Mobility 0 = bed or chair bound 1 = able to get out of bed/chair but does not go out 2 = goes out	<input type="checkbox"/>
D Has suffered psychological stress or acute disease in the past 3 months 0 = yes 2 = no	<input type="checkbox"/>
E Neuropsychological problems 0 = severe dementia or depression 1 = mild dementia 2 = no psychological problems	<input type="checkbox"/>
F Body Mass Index (BMI) (weight in kg) / (height in m) ² 0 = BMI less than 19 1 = BMI 19 to less than 21 2 = BMI 21 to less than 23 3 = BMI 23 or greater	<input type="checkbox"/>
Screening score (subtotal max. 14 points) <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
12 points or greater Normal – not at risk – no need to complete assessment	
11 points or below Possible malnutrition – continue assessment	

Assessment	
G Lives independently (not in a nursing home or hospital) 0 = no 1 = yes	<input type="checkbox"/>
H Takes more than 3 prescription drugs per day 0 = yes 1 = no	<input type="checkbox"/>
I Pressure sores or skin ulcers 0 = yes 1 = no	<input type="checkbox"/>

J How many full meals does the patient eat daily? 0 = 1 meal 1 = 2 meals 2 = 3 meals	<input type="checkbox"/>
K Selected consumption markers for protein intake • At least one serving of dairy products (milk, cheese, yogurt) per day? yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> • Two or more servings of legumes or eggs per week? yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> • Meat, fish or poultry every day yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> 0.0 = if 0 or 1 yes 0.5 = if 2 yes 1.0 = if 3 yes	<input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/>
L Consumes two or more servings of fruits or vegetables per day? 0 = no 1 = yes	<input type="checkbox"/>
M How much fluid (water, juice, coffee, tea, milk...) is consumed per day? 0.0 = less than 3 cups 0.5 = 3 to 5 cups 1.0 = more than 5 cups	<input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/>
N Mode of feeding 0 = unable to eat without assistance 1 = self-fed with some difficulty 2 = self-fed without any problem	<input type="checkbox"/>
O Self view of nutritional status 0 = views self as being malnourished 1 = is uncertain of nutritional state 2 = views self as having no nutritional problem	<input type="checkbox"/>
P In comparison with other people of the same age, how does the patient consider his/her health status? 0.0 = not as good 0.5 = does not know 1.0 = as good 2.0 = better	<input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/>

Q Mid-arm circumference (MAC) in cm 0.0 = MAC less than 21 0.5 = MAC 21 to 22 1.0 = MAC 22 or greater	<input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/>
R Calf circumference (CC) in cm 0 = CC less than 31 1 = CC 31 or greater	<input type="checkbox"/>

Assessment (max. 16 points) .

Screening score

Total Assessment (max. 30 points) .

Malnutrition Indicator Score	
17 to 23.5 points	at risk of malnutrition <input type="checkbox"/>
Less than 17 points	malnourished <input type="checkbox"/>

Ref.: Guigoz Y, Vellas B and Garry PJ. 1994. Mini Nutritional Assessment: A practical assessment tool for grading the nutritional state of elderly patients. *Facts and Research in Gerontology Supplement* #2:15-59.
Rubenstein LZ, Harker J, Guigoz Y and Vellas B. Comprehensive Geriatric Assessment (CGA) and the MNA: An Overview of CGA, Nutritional Assessment, and Development of a Shortened Version of the MNA. In: "Mini Nutritional Assessment (MNA): Research and Practice in the Elderly". Vellas B, Garry PJ and Guigoz Y, editors. Nestlé Nutrition Workshop Series. Clinical & Performance Programme, vol. 1. Karger, Bâle, in press.

Worksheets for PG-SGA Scoring

© FD Ottery, 2001

Boxes 1-4 of the PG-SGA are designed to be completed by the patient. The PG-SGA numerical score is determined using 1) the parenthetical points noted in boxes 1-4 and 2) the worksheets below for items not marked with parenthetical points. Scores for boxes 1 and 3 are additive within each box and scores for boxes 2 and 4 are based on the highest scored item checked off by the patient.

Worksheet 1 - Scoring Weight (Wt) Loss
 To determine score, use 1 month weight data if available. Use 6 month data only if there is no 1 month weight data. Use points below to score weight change and add one extra point if patient has lost weight during the past 2 weeks. Enter total point score in Box 1 of the PG-SGA.

Wt loss in 1 month	Points	Wt loss in 6 months
10% or greater	4	20% or greater
5-9.9%	3	10 - 19.9%
3-4.9%	2	6 - 9.9%
2-2.9%	1	2 - 5.9%
0-1.9%	0	0 - 1.9%

Score for Worksheet 1 =
 Record in Box 1

Worksheet 2 - Scoring Criteria for Condition
 Score is derived by adding 1 point for each of the conditions listed below that pertain to the patient.

Category	Points
Cancer	1
AIDS	1
Pulmonary or cardiac cachexia	1
Presence of decubitus, open wound, or fistula	1
Presence of trauma	1
Age greater than 65 years	1

Score for Worksheet 2 =
 Record in Box B

Worksheet 3 - Scoring Metabolic Stress
 Score for metabolic stress is determined by a number of variables known to increase protein & calorie needs. The score is additive so that a patient who has a fever of > 102 degrees (3 points) and is on 10 mg of prednisone chronically (2 points) would have an additive score for this section of 5 points.

Stress	none (0)	low (1)	moderate (2)	high (3)
Fever	no fever	>99 and <101	≥101 and <102	≥102
Fever duration	no fever	<72 hrs	72 hrs	> 72 hrs
Corticosteroids	no corticosteroids	low dose (<10mg prednisone equivalents/day)	moderate dose (≥10 and <30mg prednisone equivalents/day)	high dose steroids (≥30mg prednisone equivalents/day)

Score for Worksheet 3 =
 Record in Box C

Worksheet 4 - Physical Examination
 Physical exam includes a subjective evaluation of 3 aspects of body composition: fat, muscle, & fluid status. Since this is subjective, each aspect of the exam is rated for degree of deficit. Muscle deficit impacts point score more than fat deficit. Definition of categories: 0 = no deficit, 1+ = mild deficit, 2+ = moderate deficit, 3+ = severe deficit. Rating of deficit in these categories are *not* additive but are used to clinically assess the degree of deficit (or presence of excess fluid).

Fat Stores:					Fluid Status:				
orbital fat pads	0	1+	2+	3+	ankle edema	0	1+	2+	3+
triceps skin fold	0	1+	2+	3+	sacral edema	0	1+	2+	3+
fat overlying lower ribs	0	1+	2+	3+	ascites	0	1+	2+	3+
Global fat deficit rating	0	1+	2+	3+	Global fluid status rating	0	1+	2+	3+

Muscle Status:

temples (temporalis muscle)	0	1+	2+	3+
clavicles (pectoralis & deltoids)	0	1+	2+	3+
shoulders (deltoids)	0	1+	2+	3+
interosseous muscles	0	1+	2+	3+
scapula (latissimus dorsi, trapezius, deltoids)	0	1+	2+	3+
thigh (quadriceps)	0	1+	2+	3+
calf (gastrocnemius)	0	1+	2+	3+
Global muscle status rating	0	1+	2+	3+

Point score for the physical exam is determined by the overall subjective rating of total body deficit.

No deficit	score = 0 points
Mild deficit	score = 1 point
Moderate deficit	score = 2 points
Severe deficit	score = 3 points

Score for Worksheet 4 =
 Record in Box D

Worksheet 5 - PG-SGA Global Assessment Categories

Category	Stage A Well-nourished	Stage B Moderately malnourished or suspected malnutrition	Stage C Severely malnourished
Weight	No wt loss OR Recent non-fluid wt gain	~5% wt loss within 1 month (or 10% in 6 months) OR No wt stabilization or wt gain (i.e., continued wt loss)	> 5% wt loss in 1 month (or >10% in 6 months) OR No wt stabilization or wt gain (i.e., continued wt loss)
Nutrient Intake	No deficit OR Significant recent improvement	Definite decrease in intake	Severe deficit in intake
Nutrition Impact Symptoms	None OR Significant recent improvement allowing adequate intake	Presence of nutrition impact symptoms (Box 3 of PG-SGA)	Presence of nutrition impact symptoms (Box 3 of PG-SGA)
Functioning	No deficit OR Significant recent improvement	Moderate functional deficit OR Recent deterioration	Severe functional deficit OR recent significant deterioration
Physical Exam	No deficit OR Chronic deficit but with recent clinical improvement	Evidence of mild to moderate loss of SQ fat &/or muscle mass &/or muscle tone on palpation	Obvious signs of malnutrition (e.g., severe loss of SQ tissues, possible edema)

Global PG-SGA rating (A, B, or C) =