



ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ
«Προηγμένη κλινική πρακτική στις επιστήμες υγείας»

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ
**«Αξιολόγηση της θρέψης και ποιότητας ζωής σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό
καρκίνο πνεύμονα υπό ανοσοθεραπεία»**

Μεταπτυχιακή φοιτήτρια:

Φραγκιουδάκη Χρυσή
Νοσηλεύτρια Τ.Ε.

Επιβλέπων καθηγητής:

Κωνσταντινίδης Θεοχάρης

Επίκουρος καθηγητής
Τμήμα Νοσηλευτικής
Ελληνικό Μεσογειακό Πανεπιστήμιο

ΗΡΑΚΛΕΙΟ, ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ 2020



ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ

«Προηγμένη κλινική πρακτική στις επιστήμες υγείας»

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«Αξιολόγηση της θρέψης και ποιότητας ζωής σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα υπό ανοσοθεραπεία»

Μεταπτυχιακή φοιτήτρια:

Φραγκιουδάκη Χρυσή
Νοσηλεύτρια Τ.Ε.

Επιβλέπων καθηγητής:

Κωνσταντινίδης Θεοχάρης
Επίκουρος καθηγητής
Τμήμα Νοσηλευτικής
Ελληνικό Μεσογειακό Πανεπιστήμιο

Τριμελής επιτροπή:

Δρ Κωνσταντινίδης Θεοχάρης, Επίκουρος καθηγητής, Τμήμα Νοσηλευτικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Ελληνικό Μεσογειακό Πανεπιστήμιο, Ηράκλειο Κρήτης

Δρ Πατελάρου Ευριδίκη, Αναπληρώτρια καθηγήτρια, Τμήμα Νοσηλευτικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Ελληνικό Μεσογειακό Πανεπιστήμιο, Ηράκλειο Κρήτης

Δρ Ζωγραφάκης- Σφακιανάκης Μιχαήλ, Λέκτορας Τμήμα Νοσηλευτικής, Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας, - Ελληνικό Μεσογειακό Πανεπιστήμιο, Ηράκλειο Κρήτης

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Σαν βγεις στον πηγαιμό για την Ιθάκη

να εύχεσαι να' ναι μακρύς ο δρόμος,
γεμάτος περιπέτειες, γεμάτος γνώσεις.

Πάντα στο νου σου να 'χεις την Ιθάκη...

Το φθάσιμον εκεί είναι ο προορισμός σου...

Η Ιθάκη σ' έδωσε το ωραίο ταξίδι.

Ένα ακόμη ονειρεμένο ταξίδι έφτασε στον προορισμό του. Ταξίδι δύσκολο, αλλά η ικανοποίηση μεγάλη. Γνώσεις, εμπειρίες, ανάμικτα συναισθήματα, αλληλοσεβασμό, αλληλοεκτίμηση, αλλά πάνω από όλα *αγάπη και συναδελφικότητα!!!*

Κι αν πτωχική την βρεις, η Ιθάκη δε σε γέλασε.

Έτσι σοφός που έγινες, με τόση πείρα ήδη θα το κατάλαβες, οι Ιθάκες τι σημαίνουν.
(Καβάφης, 1910)

Για το ταξίδι μου αυτό, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέπων καθηγητή, μέντορα, σύμμαχο και συνεργάτη, αλλά πάνω από όλα άνθρωπο και φίλο *Κωνσταντίνδη Θεοχάρη*, για την αμέριστη υποστήριξη, συνεχή καθοδήγηση, αδιάκοπη ενθάρρυνση και συμπαράσταση που μου παρείχε σε αυτό το ταξίδι...

Ευχαριστώ επίσης, τα υπόλοιπα μέλη της τριμελούς επιτροπής, τα μέλη ΔΕΠ του ΕΛ.ΜΕ.ΠΑ. και Π.Μ.Σ. *Πατελάρου Ευριδίκη και Ζωγραφάκη- Σφακιανάκη Μιχαήλ*, συνοδοιπόρους μου στο ταξίδι αυτό...

Αισθάνομαι την ανάγκη να εκφράσω τις ειλικρινείς και θερμές ευχαριστίες μου στον διευθυντή της Παθολογικής – Ογκολογικής κλινικής και του τμήματος ημερήσιας νοσηλείας (ΧΜΘ) του ΠΑ.Γ.Ν.Η., *Δημήτριο Μαυρουδή*, που με εμπιστεύτηκε...

Ένα μεγάλο ευχαριστώ στους δικούς μου ανθρώπους και ιδιαίτερα στις Βασούλες της καρδιάς μου, που στάθηκαν δίπλα μου στις προσπάθειες τόσων χρόνων. Μαζί με το «ευχαριστώ» και μια «συγνώμη» για το χρόνο που τους στέρησα.

Τέλος ευχαριστώ από καρδιάς όλους τους ασθενείς και τις οικογένειές τους που συμμετείχαν στη μελέτη, εκείνους που είναι ακόμα μαζί μας και εκείνους που έφυγαν...

Ελπίζω και εύχομαι, τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης να αποτελέσουν ένα μικρό λιθαράκι στη βάση όλων των μελλοντικών προσπαθειών της επιστημονικής κοινότητας για τη βέλτιστη φροντίδα των ατόμων που θα τη χρειαστούν.

Ειλικρινά ευχαριστώ

Αφιερώνω...
την παρούσα διπλωματική εργασία
σε όλα εκείνα τα πρόσωπα που με στηρίζουν
και πιστεύουν σε μένα
και ιδιαίτερώς στον μπαμπά μου,
αλλά και σε όλους εκείνους
που πιστεύουν ότι...
η επιτυχία δεν είναι οριστική...
η αποτυχία δεν είναι μοιραία...
εκείνο που έχει σημασία είναι...
το κουράγιο να συνεχίζεις...

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ.....	5
ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ	7
ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΠΙΝΑΚΩΝ	8
ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΣΧΗΜΑΤΩΝ.....	9
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	10
ABSTRACT	12
ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	14
ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΡΩΤΟ.....	15
ΒΑΣΙΚΕΣ ΓΝΩΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΜΗ ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ.....	15
1.1 Ιστορική αναδρομή του καρκίνου.....	15
1.2 Επιδημιολογικά στοιχεία για τον καρκίνο το πνεύμονα.....	16
1.3 Ταξινόμηση του καρκίνου του πνεύμονα	17
1.4 Προδιαθεσικοί- αιτιολογικοί παράγοντες στον ΜΜΚΠ.....	18
1.5 Συμπτώματα στον ΜΜΚΠ	19
1.6 Διάγνωση στον ΜΜΚΠ	19
1.7 Σταδιοποίηση ΜΜΚΠ	20
1.8 Πρόγνωση και θεραπευτικό πλάνο στον ΜΜΚΠ	21
ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΥΤΕΡΟ.....	23
ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΟ ΜΗ ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΠΝΕΥΜΟΝΑ.....	23
2.1 Ανοσοθεραπεία ως ο 4 ^{ος} πυλώνας στην αντιμετώπιση του ΜΜΚΠ.....	23
2.2 Μηχανισμός δράσης ανοσοθεραπείας στον ΜΜΚΠ	24
2.3 Βιοδείκτες και εφαρμογή της ανοσοθεραπείας στον ΜΜΚΠ	25
2.4 Άνοσο-ογκολογικά φάρμακα στον ΜΜΚΠ.....	26
2.5 Παρενέργειες της ανοσοθεραπείας.....	29
2.6 Μικροβίωμα και ανοσοθεραπεία	29
ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΡΙΤΟ	32
ΔΥΣΘΡΕΨΙΑ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΙΚΗ ΚΑΧΕΞΙΑ ΣΤΟ ΜΗ ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΠΝΕΥΜΟΝΑ	32
3.1 Δυσθρεψία	32
3.1.1 Ορισμός δυσθρεψίας	32
3.1.2 Αίτια δυσθρεψίας.....	32
3.2 Καρκινική καχεξία.....	34
3.2.1 Ορισμός και χαρακτηριστικά της καρκινικής καχεξίας	34
3.2.2 Παθοφυσιολογία καρκινικής καχεξίας.....	35
3.2.3 Διαγνωστικά κριτήρια και στάδια καρκινικής καχεξίας.....	36

3.2.4	Συνέπειες συνδρόμου καρκινικής καχεξίας.....	37
3.3	Αξιολόγηση της θρέψης των ογκολογικών ασθενών.....	38
3.3.1	Διατροφική αξιολόγηση ογκολογικών ασθενών.....	38
3.3.2	Ανθρωπομετρικές παράμετροι.....	38
3.3.3	Βιοχημικοί δείκτες.....	40
3.3.4	Εργαλεία ανίχνευσης διατροφικού κινδύνου και διατροφικής αξιολόγησης.....	42
3.4	Εντερική σίτιση ασθενών με ΜΜΚΠ.....	43
3.5	Παρεντερική σίτιση ασθενών με ΜΜΚΠ.....	44
	ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΕΤΑΡΤΟ.....	46
	ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΜΗ ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΠΝΕΥΜΟΝΑ.....	46
4.1	Ιστορική αναδρομή.....	46
4.2	Ορισμοί της ποιότητας ζωής.....	46
4.3	Ποιότητα ζωής και NSCLC.....	47
4.4	Εργαλεία εκτίμησης της ποιότητας ζωής ασθενών με καρκίνο πνεύμονα.....	49
4.5	Ογκολογική νοσηλευτική και ποιότητα ζωής.....	50
	ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΕΜΠΤΟ.....	52
	ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ.....	52
5.1	Σκοπός της έρευνας.....	52
5.2	Ερευνητικά ερωτήματα.....	52
5.3	Είδος μελέτης - Ασθενείς.....	52
5.4	Μέθοδοι συλλογής δεδομένων/Ερευνητικά εργαλεία.....	53
5.5	Ηθική και δεοντολογία.....	54
5.6	Στατιστική ανάλυση.....	54
	ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΕΚΤΟ.....	56
	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	56
6.1	Γενικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων.....	56
6.2	Θρέψη & Ποιότητα ζωής των ασθενών.....	56
	ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΕΒΔΟΜΟ.....	67
	ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	67
7.1	Συζήτηση.....	67
7.2	Συμπεράσματα.....	69
7.3	Προτάσεις για περαιτέρω έρευνα.....	70
	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	71
	ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....	78

ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ

ASPEN	American Society for Parenteral and Enteral Nutrition – Αμερικανική Εταιρεία Εντερικής και Παρεντερικής Διατροφής
Ca	Cancer- Καρκίνος
CACS	Cancer Related Anorexia- Cachexia Syndrome- Σύνδρομο καρκινικής καχεξίας
CRP	C-αντιδρώσα πρωτεΐνη
Δ.Μ.Σ.	Δείκτης Μάζας Σώματος
ESPEN	European Society for Clinical Nutrition and Metabolism- Ευρωπαϊκή Εταιρεία Κλινικής Διατροφής και Μεταβολισμού
Η.Π.Α.	Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής
IFN-γ	Ιντερφερόνη-γ
IL-1	Ιντερλευκίνη-1
IL-6	Ιντερλευκίνη-6
IL-8	Ιντερλευκίνη-8
IL-10	Ιντερλευκίνη-10
ΜΜΚΠ	Μη μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονα
ΜΚΠ	Μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονα
MNA	Mini nutritional Assessment
MST	Malnutrition Screening Tool
Must	Malnutritional Universal Screening Tool
NRS	Nutritional Risk Screening
NSCLC	Non-Small-Cell Lung Cancer
ΠΑ.Γ.Ν.Η.	Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου
PG-SGA	Patient Generated Subjective Global Assessment
Π.Ζ.	Ποιότητα ζωής
Π.Ο.Υ.	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας
SGA	Subjective Global Assessment
Σ.Β.	Σωματικό Βάρος
SLC	Small Lung Cancer- μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονα
T.H.N.	Τμήμα ημερήσιας νοσηλείας
T.M.B.	Tumor Morational Burden
T.N.F-a	Παράγοντας νέκρωσης του όγκου
χ/ο	Χειρουργείο

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1.1: Συμπτώματα Ca- πνεύμονα	σ.19
Πίνακας 1.2: Στάδια Ca-πνεύμονα	σ.20
Πίνακας 1.3: Σύστημα ταξινόμησης κατά TNM για τον Ca- πνεύμονα	σ.20
Πίνακας 2.1: Ανοσολογικά φάρμακα στο ΜΜΚΠ	σ.27
Πίνακας 3.1: Σύστημα ταξινόμησης καρκινικής καχεξίας	σ.36
Πίνακας 3.2: Ταξινόμηση του ΔΜΣ	σ.39
Πίνακας 3.3: Βιοδείκτες καρκινικής καχεξίας	σ.41
Πίνακας 3.4: Εργαλεία ανίχνευσης διατροφικής αξιολόγησης	σ.42
Πίνακας 3.5: Μακροθρεπτικά συστατικά σε διαλύματα παρεντερικής διατροφής	σ.44
Πίνακας 3.6: Μικροθρεπτικά συστατικά σε διαλύματα παρεντερικής διατροφής	σ.44
Πίνακας 3.7: Σύγκριση εντερικής και παρεντερικής διατροφής	σ.45
Πίνακας 4.1: Ενδεικτικοί ορισμοί ποιότητας ζωής	σ.46
Πίνακας 4.2: Σύγκριση ποιότητας ζωής σε ασθενείς με ΜΜΚΠ	σ.48
Πίνακας 4.3: Παρενέργειες ανοσοθεραπείας και χημειοθεραπείας σε ασθενείς με ΜΜΚΠ	σ.49
Πίνακας 4.4: Ερωτηματολόγια εκτίμησης της ποιότητας ζωής ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα	σ.50
Πίνακας 6.1: Περιγραφικά χαρακτηριστικά των 60 συμμετεχόντων ασθενών με καρκίνο πνεύμονα στην 1η φάση της μελέτης.	σ.56
Πίνακας 6.2: Βαθμολογία των κλιμάκων/ενοτήτων Αξιολόγησης Διατροφικής Κατάστασης (MNA) και των ερωτηματολογίων Ποιότητας Ζωής (QLQ-C30 & QLQ-LC13) των 60 ασθενών της μελέτης.	σ.57
Πίνακας 6.3: Σύγκριση βαθμολογίας των ενοτήτων του ερωτηματολογίου Αξιολόγησης Διατροφικής Κατάστασης (MNA) στην έναρξη και 3 μήνες μετά την υποβολή σε ανοσοθεραπεία 31 ασθενών της μελέτης.	σ.59
Πίνακας 6.3.1: Σύγκριση κατανομής αποκρίσεων σε έξι ερωτήσεις διατροφικών συνηθειών του ερωτηματολογίου Αξιολόγησης Διατροφικής Κατάστασης στην έναρξη και 3 μήνες μετά την υποβολή σε ανοσοθεραπεία 31 ασθενών της μελέτης.	σ.60
Πίνακας 6.4: Σύγκριση βαθμολογίας των κλιμάκων/ενοτήτων των ερωτηματολογίων Ποιότητας Ζωής (QLQC30 & LC13) στην έναρξη και 3 μήνες μετά την υποβολή σε ανοσοθεραπεία 31 ασθενών της μελέτης.	σ.61
Πίνακας 6.5: Βαθμοί συσχέτισης βαθμολογίας των κλιμάκων/ενοτήτων Αξιολόγησης Διατροφικής Κατάστασης (MNA) και Ποιότητας Ζωής (QLQC30 & QLQLC13) στην έναρξη και 3 μήνες μετά την υποβολή σε ανοσοθεραπεία 31 ασθενών της μελέτης με τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά τους.	σ.64
Πίνακας 6.6: Βαθμοί συσχέτισης βαθμολογίας των κλιμάκων/ενοτήτων Αξιολόγησης Διατροφικής Κατάστασης (MNA) με τα ερωτηματολόγια ΠΖ (QLQC30 & QLQLC13) στην έναρξη και 3 μήνες μετά την υποβολή σε ανοσοθεραπεία 31 ασθενών της μελέτης.	σ.65

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Σχήμα 1.1: Νέα περιστατικά καρκίνου του πνεύμονα στην Ελλάδα το 2018	σ.16
Σχήμα 2.1 : Μηχανισμός δράσης ανοσοθεραπείας	σ.25
Σχήμα 3.1: Πολυπαραγοντικές αιτίες για απώλεια σωματικού βάρους και μεταβολικές αλλαγές σε ασθενείς με καρκίνο	σ.33
Σχήμα 3.2:Ο ρόλος της συστηματικής φλεγμονής λόγω καρκινικής καχεξίας, μέσω μεταβολικών μονοπατιών και η επίδραση της στα όργανα	σ.36
Σχήμα 4.1: Το μοντέλο ποιότητας ζωής ασθενών με καρκίνο των Farrell, B., Padilla,G., Padilla,G., Vemury,S. &Rhiner	σ.47
Σχήμα 4.2: Θεωρητικό πλαίσιο της συσχέτισης των νοσηλευτικών παρεμβάσεων με την ποιότητα ζωής ασθενών με καρκίνο	σ.51
Σχήμα 6.1. Μεταβολή βαθμολογίας των κλιμάκων/ενοτήτων Αξιολόγησης Διατροφικής Κατάστασης (MNA) και των ερωτηματολογίων Ποιότητας Ζωής (QLQC30 &QLQLC13) στους τρεις μήνες μετά την υποβολή σε ανοσοθεραπεία 31 ασθενών της μελέτης.	σ.62
Σχήμα 6.2. Μεταβολή συχνότητας 31 ασθενών στις τρεις κατηγορίες Θρέψης σύμφωνα με την Αξιολόγηση Διατροφικής Κατάστασης τρεις μήνες μετά την υποβολή τους σε ανοσοθεραπεία.	σ.63

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή. Οι ασθενείς με μεταστατικό, μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα (ΜΜΚΠ) βιώνουν συχνά διαταραχές θρέψης και άλλα προβλήματα ως συνέπεια της ταχείας εξέλιξης της νόσου και της εφαρμογής διαφόρων θεραπειών, που επηρεάζουν σε σημαντικό βαθμό την ποιότητα ζωής τους (ΠΖ). Η ανοσοθεραπεία με τη μορφή χορήγησης αναστολέων του μονοπατιού PD1/PDL1 φαίνεται ότι βελτιώνει τα συνοδά συμπτώματα της νόσου και αυξάνει την επιβίωση του ασθενούς. Επιπρόσθετα, η διατροφή έχει δείξει ότι πιθανόν να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο όσον αφορά στην ανταπόκριση των ασθενών αυτών σε αναστολείς PD1/ PDL1.

Σκοπός. Η διερεύνηση των διατροφικών συνθηκών και η εκτίμηση της ΠΖ ασθενών με ΜΜΚΠ που υποβάλλονται σε ανοσοθεραπεία κατά την έναρξή της, καθώς και τρεις μήνες μετά.

Υλικό και μέθοδος. Πραγματοποιήθηκε προοπτική μελέτη παρατήρησης το χρονικό διάστημα Ιούλιος 2018 έως τον Αύγουστο 2019. Το δείγμα της έρευνας αποτέλεσαν 60 ασθενείς που νοσηλεύτηκαν στην παθολογική ογκολογική κλινική και στο τμήμα ημερήσιας νοσηλείας μεγάλου επαρχιακού γενικού νοσοκομείου και αξιολογήθηκαν σε 2 φάσεις, κατά την έναρξη της ανοσοθεραπείας(με την ένταξη - 1^η φάση), και 3 μήνες αργότερα (2^η φάση). Αξιολογήθηκε η κατάσταση θρέψης τους με το ερωτηματολόγιο Mini Nutritional Assessment (MNA) και η ΠΖ με το EORTC QLQ-C30 και το EORTCQLQ-LC13. Η στατιστική ανάλυση έγινε με το στατιστικό πρόγραμμα SPSS 25.0. Ως αποδεκτό επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε το 0,05.

Αποτελέσματα. Η πλειοψηφία των συμμετεχόντων που εντάχθηκαν στη μελέτη (1^ηφάση) ήταν άντρες (75%), η μέση ηλικία όλων ήταν τα 65,6±10,3χρόνια, το 76,7% ήταν άνω των 60 ετών και το 53,3% είχαν φυσιολογικό βάρος. Απεβίωσαν (25%)ή αρνήθηκαν τη συμμετοχή τους (23,3%)κατά το χρονικό διάστημα επανελέγχου, με αποτέλεσμα στην 2^η φάση να συμμετείχαν τελικά 31 ασθενείς (51,7%). Το 64,5% των ασθενών στην έναρξη της θεραπείας βρέθηκε με κακή θρέψη, ενώ στους τρεις μήνες το σχετικό ποσοστό μειώθηκε στο 32,3% (p=0,001). Ανάλογα, το 3,2% των ασθενών με καλή θρέψη αυξήθηκε σε 19,4% στους τρεις μήνες. Η κλίμακα MNA είχε σημαντική αύξηση 3,8 μονάδων (μέση τιμή από 15,5 σε 19,3 μέγιστο 30 βαθμοί) δείχνοντας σημαντική βελτίωση στη διατροφική αξιολόγηση των ασθενών στους τρεις μήνες (p<0,001).Όσον αφορά στην αξιολόγηση της ΠΖ μέσω QLQ-C30 &LC-13, από την έναρξη έως τους τρεις μήνες αργότερα, σημαντική βελτίωση διαπιστώνεται στη βαθμολογία της ολικής κατάστασης υγείας (48,4 σε 64,2, p=0,004) , στη φυσική (43,2 σε 59,4, p=0,001), στη ρόλων (34,9 σε 51,1, p=0,03), στη συναισθηματική (48,1 σε 65,1, p=0,005) και στην κοινωνική ενότητα (44,6 σε 68,8, P<0,001).Στην ενότητα της συμπτωματολογίας του QLQ-C30 και τα εννιά συμπτώματα μειώνονται σημαντικά στους τρεις μήνες θεραπείας (p≤0,05). Αντίθετα, στη συμπτωματολογία του LC-13 επέρχεται σημαντική βελτίωση στη δύσπνοια (-9,7), την αλωπεκία (-18,3) και τον πόνο σε άλλα μέρη (-16,1), με p<0,005.

Συμπεράσματα. Από την παρούσα έρευνα γίνεται φανερό ότι η προσθήκη της ανοσοθεραπείας στους συγκεκριμένους ασθενείς που έχουν μικρό προσδόκιμο επιβίωσης, βελτιώνει τόσο την ποιότητα ζωής όσο και τη διατροφική τους κατάσταση. Κατά συνέπεια βελτιώνει τη καθημερινή λειτουργικότητα και αποτελεί μια καλή θεραπευτική επιλογή. Περαιτέρω έρευνα θα διαπιστώσει και την επίδραση της στο προσδόκιμο επιβίωσης των ασθενών.

Λέξεις κλειδιά: Καρκίνος, ΜΜΚΠ, ανοσοθεραπεία, διατροφή, ποιότητα ζωής.

ABSTRACT

Introduction.Patients with metastatic, non-small cell lung cancer (NSCLC) often experience eating disorders and other problems as a result of the rapid progression of the disease and the administration of various therapies, which significantly affect their quality of life (QoL). Immunotherapy in the form of PD1 / PDL1 pathway inhibitors appears to improve the comorbid symptoms of the disease and increase patient survival. In addition, diet has been shown to possibly play an important role in the response of these patients to PD1 / PDL1 inhibitors.

Purpose. Expanding dietary habits and assessing the QoL of patients with NSCLC undergoing immunotherapy at the start and three months later.

Methodology.A prospective observation study was carried out in the period July 2018 to August 2019.The research sample consisted of 60 patients who were hospitalized at the oncology clinic and at the day care department of a large provincial general hospital and were evaluated in 2 phases at the start of immunotherapy(with inclusion, 1st phase) and 3 months later (2nd phase).

Their nutritional status was assessed with the Mini Nutritional Assessment (MNA) questionnaire and their QoL with the EORTC QLQ-C30 and the EORTC QLQ-LC13questionnaires.The statistical analysis was performed with the statistical program SPSS 25.0. P-values <0.05 were considered statistically significant.

Results. The majority of the participants in the study (phase 1) were men (75%), the mean age of all was 65.6±10.3 years, 76.7% were over 60 years, and 53.3% were normal weight. They died (25%) or refused their participation (23.3%) during the re-examination period, and finally in the 2nd phase 31 patients(51.7%)participated. 64.5% of patients at the start of treatment were assessed with poor nutrition, while in the next 3 months the relative percentage decreased to 32.3%.Accordingly, 3.2% of patients with good nutrition increased to 19.4% at 3 months. The assessment of the nutritional status through MNA from the start of immunotherapy at 3 months seems to be significantly improved as its average score from 15.5 rose to 19.3 (p<0.01).Regarding the evaluation of QoL through QLQ-C30 &QLQ-LC13from the beginning to three months, a significant improvement is found in the overall health score (48.4 to 64.2, p = 0.004), in physical (43.2 to 59.4, p = 0.001), in roles (34.9 to 51.1, p = 0.030), in emotional (48.1 to 65.1, P = 0.005) and in social (44.6 to 68.8, p<0.001).

In the symptomatology section of the QLQ-C30, the nine symptoms are significantly reduced in the three months of treatment (p≤0.05). In contrast, in the symptomatology of QLQ-LC13there is a significant improvement in dyspnea (-9,7), alopecia (-18.3) and pain in other parts (-16.1), with p <0.005.

Conclusions. Current research have shown that the addition of immunotherapy in the treatment plan to these patients with a low survival expectancy improves both their quality of life and their nutritional status. It therefore improves daily functionality and is a good treatment option. Further studies will show its effect on

patients' survival expectancy. Further research will determine its effect on patients' survival.

Keywords: NSCLC, immunotherapy, nutrition, quality of life.

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Παγκοσμίως ο καρκίνος του πνεύμονα είναι το κύριο αίτιο ογκολογικά σχετιζόμενων θανάτων. Αποτελεί την πρώτη αιτία θανάτου από καρκίνο σε άντρες ηλικίας μεγαλύτερους των 35 ετών και τη δεύτερη σε γυναίκες ηλικίας 35-75 ετών. Παρά τις πρόσφατες προόδους της επιστήμης, έχει χαμηλό ποσοστό επιβίωσης και μόλις ένα ποσοστό 15% πλησιάζει την πενταετή επιβίωση. Αποτελεί σοβαρότατο πρόβλημα δημόσιας υγείας λόγω της συχνότητας με την οποία εμφανίζεται, της βαρύτητας της νόσου, της κακής πρόγνωσης και του τεράστιου κοινωνικο-οικονομικού κόστους που προκαλεί ειδικά στη χώρα μας, που η καπνιστική συνήθεια έχει αυξητικές τάσεις. Τα τελευταία χρόνια έχουν σημειωθεί σημαντικές πρόοδοι στην κατανόηση της βιολογίας και της θεραπείας του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (ΜΜΚΠ) (Ribas,2012). Οι επιλογές θεραπείας περιλαμβάνουν τη χειρουργική αντιμετώπιση, τη χημειοθεραπεία (ΧΜΘ), την ακτινοβολία (RT) ή τον συνδυασμό και των δύο, ανάλογα με τον ιστολογικό τύπο και το στάδιο της νόσου, με θετικά έως τώρα αποτελέσματα.

Η σύγχρονη ανοσοθεραπεία με τη βοήθεια της κλινικής έρευνας, έχει αποδειχθεί ο νέος πυλώνας στη θεραπεία του ΜΜΚΠ. Τα ανοσοθεραπευτικά φάρμακα που έχουν εγκριθεί και χρησιμοποιούνται σήμερα είναι οι αναστολείς του PDI και στοχεύουν στο μονοπάτι που είναι γνωστό σαν PDI/PDLI, συνδέοντας το λεμφοκύτταρο με το καρκινικό κύτταρο (Kroemer & Zitvogel,2018). Η ανοσοθεραπεία με τη μορφή χορήγησης αναστολέων του μονοπατιού PDI/PDLI έχει φέρει μια μικρή επανάσταση, καθώς δίνει τη δυνατότητα σε ένα ποσοστό ασθενών να επιτύχουν μακροχρόνια διαστήματα ύφεσης.

Οι ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα συχνά βιώνουν διαταραχές της κατάστασης θρέψης τους, ως συνέπεια της νόσου και της θεραπείας. Αναγνωρίζεται ότι αυτές αποτελούν ένα σημαντικό πρόβλημα με πολύπλευρες οργανικές, ψυχολογικές, συναισθηματικές και κοινωνικές επιπτώσεις. Η διατροφή μπορεί να επηρεάσει και δυνητικά να αυξήσει την ανοσολογική αντίδραση του οργανισμού και μέσω της επίδρασής της στο μικροβίωμα του κάθε οργανισμού, καθώς και με τη συσχέτισή της με το σύνδρομο καρκινικής καχεξίας. Παράλληλα, η πρόοδος της ασθένειας, η σοβαρότητα των συμπτωμάτων και οι παρενέργειες της θεραπείας μειώνουν σημαντικά την ποιότητα ζωής (ΠΖ) στους συγκεκριμένους ασθενείς. Η διατήρηση της ΠΖ, της ανεξαρτησίας και της ικανότητας εκτέλεσης φυσιολογικών λειτουργιών είναι τα τρία σημαντικότερα ζητήματα που αντιμετωπίζουν οι ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα.

Στην παρούσα διπλωματική εργασία έγινε προσπάθεια καταγραφής και αξιολόγησης της θρέψης και της ποιότητας ζωής ασθενών με μεταστατικό ΜΜΚΠ καθώς και τη συσχέτιση αυτών με την ανταπόκριση και ανοχή στην ανοσοθεραπεία κατά την έναρξή της αλλά και 3 μήνες αργότερα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΡΩΤΟ

ΒΑΣΙΚΕΣ ΓΝΩΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΜΗ ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

1.1 Ιστορική αναδρομή του καρκίνου

Ο καρκίνος ταλαιπωρεί την ανθρωπότητα σε όλη τη διάρκεια της ιστορίας της. Σε πολλά ιατρικά χειρόγραφα των αρχαίων Ελλήνων, των Ρωμαίων, των Περσών και κατά τον μεσαίωνα συναντάμε σχετικές αναφορές. Η προέλευση της λέξης «καρκίνος» και «καρκίνωμα» αποδίδεται στον Έλληνα ιατρό Ιπποκράτη, που έμεινε στην ιστορία ως «ο πατέρας της ιατρικής». Ο Ιπποκράτης χρησιμοποίησε αυτούς τους όρους για να περιγράψει διάφορους όγκους που εμφανίζονταν εσωτερικά ή εξωτερικά σαν έλκη και διογκώσεις. Στην ελληνική γλώσσα οι λέξεις αυτές αναφέρονται στα καβούρια, τα οποία θυμίζουν τον καρκίνο, αφού οι ακτινωτές μεταστάσεις των καρκινικών κυττάρων φέρνουν στο μυαλό μας την μορφή που έχουν τα πόδια και οι δαγκάνες του καβουριού. Αξιοσημείωτη είναι η «σχετική θεωρία» του Ιπποκράτη για τους 4 χυμούς (αίμα, φλέγμα, κίτρινη και μαύρη χολή). Σε φυσιολογικές συνθήκες οι χυμοί αυτοί βρίσκονται σε ισορροπία. Όταν όμως συσσωρεύεται υπερβολική ποσότητα μαύρης χολής σε κάποιο σημείο, τότε δημιουργείται ο καρκίνος. Η «σχετική θεωρία» υποστηρίχθηκε μέχρι το 1300μ.Χ.

Επίσης ο Γαληνός (131-200 μ.Χ.) προσομοίωσε τον καρκίνο με τον κάβουρα, λόγω της ομοιότητας των αποφύσεων του καρκίνου με τα πόδια του κάβουρα. Καρκινικοί όγκοι έχουν εντοπισθεί και σε αιγυπτιακές μούμιες όπως στην περίπτωση μούμιας γυναίκας με καρκίνο των ωθηκών και κοιλιακές μεταστάσεις. Καταγραφές από την αρχαία Ινδία αποδεικνύουν ότι ο καρκίνος μπορούσε να διαγνωστεί με επιτυχία εδώ και 2.500 χρόνια, αλλά θεωρούνταν ανίατη νόσος.

Κατά τον 18^ο αιώνα ο Bernard Peyrighle υποστήριξε την ιογενή αιτιολογία του καρκίνου. Με την ανάπτυξη της παθολογικής ανατομικής διατυπώνονται οι πρώτες αιτιοπαθογενετικές θεωρίες. Κατά τον 19^ο αιώνα γεννήθηκε η επιστημονική ογκολογία μέσα από τη συστηματική χρήση του μικροσκοπίου και την ανάλυση της επιστήμης της κυτταρικής παθολογίας από τον Rudolf Virchow. Αυτή η μέθοδος επέτρεπε τη μελέτη ανθρώπινων ιστών μετά από χειρουργική επέμβαση, προκειμένου να γίνει η διάγνωση. Έτσι άρχισε να επικρατεί η άποψη ότι ο καρκίνος αποτελείται από μη φυσιολογικά κύτταρα. Από τα τέλη του 19^{ου} αιώνα ως τις αρχές του 20^{ου} αι. οι επιστήμονες πίστευαν ότι ο καρκίνος προκαλείται από κάποιο τραύμα. Η παραπάνω θεωρία δεν επικράτησε πολύ, λόγω αποτυχημένης προσπάθειας πρόκλησης καρκίνου σε πειραματόζωα με τραυματισμό. Το 1911 ο Peyton Rous στο ινστιτούτο Rockefeller της Ν. Υόρκης, για πρώτη φορά περιέγραψε το σάρκωμα στα κοτόπουλα και για τη συγκεκριμένη ανακάλυψη πήρε το βραβείο Νόμπελ το 1966.

Τα τελευταία χρόνια υπάρχουν θεωρίες που υποστηρίζουν ότι ο καρκίνος δημιουργείται από μια μετάλλαξη που συμβαίνει σε ένα και μοναδικό κύτταρο, το

οποίο πολλαπλασιάζεται «εκτός ελέγχου» και σχηματίζει την καρκινική μάζα. Μελέτες έχουν δείξει ότι ο καρκίνος είναι αποτέλεσμα της έκθεσης του ατόμου σε καρκινογόνους παράγοντες και εξαρτάται άμεσα από κοινωνικοοικονομικούς προσδιοριστές. Υπάρχουν πολλά διαφορετικά είδη κυττάρων και αντίστοιχα πολλοί διαφορετικοί τύποι καρκίνου.

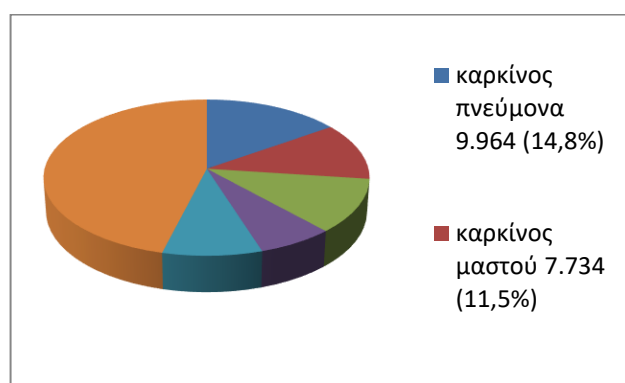
1.2 Επιδημιολογικά στοιχεία για τον καρκίνο το πνεύμονα

Παγκοσμίως ο καρκίνος του πνεύμονα είναι υπεύθυνος για το 18% των συνολικών θανάτων που οφείλονται σε κακοήθειες (Braun et al,2011).Αναπτύσσεται στα κύτταρα και στους ιστούς των πνευμόνων και μπορεί να δώσει μεταστάσεις σε διαφορετικά σημεία του σώματος. Παρά το ότι είναι πολύ ψηλά στη λίστα των αιτιών θανάτου παγκοσμίως, μπορεί να αποφευχθεί εύκολα μέσω διακοπής του καπνίσματος.

Στις ανεπτυγμένες χώρες, όπως η Β. Αμερική και η Ευρώπη, ο καρκίνος του πνεύμονα είναι ο πρώτος σε συχνότητα εμφάνισης στους άντρες και ο δεύτερος στις γυναίκες. Στην Ευρώπη περίπου 291.000 άντρες και 100.000 γυναίκες διαγνώστηκαν με καρκίνο του πνεύμονα το 2018. Όμως, παρατηρούνται σημαντικές διακυμάνσεις μεταξύ των χωρών, που οφείλονται σε μεγάλο ποσοστό στις καπνιστικές συνήθειες που έχουν υιοθετήσει οι πολίτες. Στις βόρειες χώρες, όπως Ισλανδία, Δανία, Ηνωμένο Βασίλειο, καταγράφονται υψηλότερα ποσοστά (4/100 γυναίκες), ενώ χαμηλότερα σε χώρες όπως η Ισπανία (1/100 γυναίκες).

Ο καρκίνος του πνεύμονα αποτελεί το πιο συχνό νεόπλασμα. Περίπου 2.000.000 ασθενείς διαγιγνώσκονται κάθε χρόνο, αριθμός που αντιστοιχεί σε ποσοστό 15% όλων των νέων ασθενών με κακοήθεια. Στην Ελλάδα τα νέα περιστατικά του καρκίνου του πνεύμονα το 2018 ανέρχονταν σε 9.964 άτομα(Σχήμα 1.1).

Σχήμα 1.1: Νέα περιστατικά καρκίνου του πνεύμονα στην Ελλάδα το 2018



Αποτελεί επίσης την πρώτη αιτία θανάτου στους άντρες ηλικίας >35 ετών και τη δεύτερη σε γυναίκες 35-75 ετών. Έχει χαμηλό ποσοστό επιβίωσης με μόλις ένα ποσοστό 15% να πλησιάζει την πενταετή επιβίωση. Σε Ευρώπη, Κίνα και αναπτυσσόμενες χώρες το ποσοστό αυτό πλησιάζει το 9%.Ο ΜΜΚΠ

αντιπροσωπεύει το 80% όλων των καρκίνων του πνεύμονα. Το 90% των καρκίνων του πνεύμονα στους άντρες και το 80% των γυναικών σχετίζονται με το ενεργητικό ή παθητικό κάπνισμα. Μόλις το 2% των ασθενών που νοσούν με μεταστατικό καρκίνο του πνεύμονα «αγγίζουν» την πενταετή επιβίωση. Περίπου 10.000 άνθρωποι κάθε χρόνο εκδηλώνουν καρκίνο του πνεύμονα και από αυτούς δεν θα τα καταφέρει να ζήσει πάνω από 5 χρόνια το 70,8%, σύμφωνα με τα στατιστικά στοιχεία της Ευρωπαϊκής Επιτροπής για το 2018.

1.3 Ταξινόμηση του καρκίνου του πνεύμονα

Ο καρκίνος του πνεύμονα διακρίνεται σε δύο ιστολογικούς τύπους, τον μικροκυτταρικό και τον μη μικροκυτταρικό τύπο. Ονομάζεται ΜΜΚΠ επειδή τα κύτταρα που βρίσκονται στον όγκο δεν φαίνονται μικρά κάτω από το μικροσκόπιο, σε αντίθεση με έναν άλλο, λιγότερο κοινό τύπο καρκίνου του πνεύμονα, που ονομάζεται μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (ΜΚΠ) και ο οποίος χαρακτηρίζεται από το μικρό μέγεθος των κυττάρων του (European Society for Medical Oncology, 2019).

Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (ΜΜΚΠ). Αντιστοιχεί στο 85-90% των περιπτώσεων. Χωρίζεται σε 3 ιστολογικούς τύπους, οι οποίοι παρουσιάζουν διαφορές στην εμφάνιση των κυττάρων στο μικροσκόπιο.

Αδενοκαρκίνωμα: Αντιστοιχεί στο 40% των περιπτώσεων με καρκίνο πνεύμονα και συνήθως προέρχεται από περιφερικούς ιστούς πνευμόνων. Οι περισσότερες περιπτώσεις του αδενοκαρκινώματος σχετίζονται με το κάπνισμα. Από τη δεκαετία του 1960 παρατηρήθηκε αύξηση της συχνότητας εμφάνισης του σε σχέση με άλλους τύπους καρκίνου του πνεύμονα λόγω της εισαγωγής φίλτρου στα τσιγάρα. Ένας τύπος αδενοκαρκινώματος, το βρογχοκυψελιδικό καρκίνωμα, είναι συχνό σε γυναίκες μη καπνίστριες και μπορεί να έχει καλύτερη ανταπόκριση στη θεραπεία.

Καρκίνωμα πλακωδών κυττάρων: Αντιστοιχεί στο 30% των περιπτώσεων και σχετίζεται με ιστορικό καπνίσματος. Εντοπίζεται κεντρικά στους πνεύμονες, κοντά στους βρόγχους. Συναντάται συχνότερα σε άντρες καπνιστές.

Καρκίνωμα μεγάλων κυττάρων: Αντιστοιχεί περίπου στο 15% των περιπτώσεων. Ονομάζεται έτσι επειδή τα καρκινικά κύτταρα είναι μεγάλα, με περίσσεια κυτταροπλάσματος και μεγάλους πυρήνες. Μια υποομάδα που ονομάζεται μεγαλοκυτταρικό νευροενδοκρινικό καρκίνωμα μοιάζει πολύ με τον ΜΚΠ.

Μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (ΜΚΠ). Ονομάζεται ΜΚΠ λόγω του μικρού μεγέθους που έχουν τα κύτταρά του στο μικροσκόπιο. Αντιστοιχεί στο 15-20% των περιπτώσεων του καρκίνου του πνεύμονα. Ξεκινά από τους κεντρικούς βρόγχους. Πολύ σπάνια εμφανίζεται σε μη καπνιστές και δεν αντιμετωπίζεται χειρουργικά παρά μόνο στο πρώτο στάδιο της νόσου. Χαρακτηρίζεται από ταχεία ανάπτυξη, πρώιμες γενικευμένες μεταστάσεις, σημαντική αρχική ανταπόκριση στη

χημειοθεραπεία (ΧΜΘ) και στην ακτινοθεραπεία (RT), αλλά δυστυχώς και πολύ συχνές υποτροπές που οδηγούν τελικά στο θάνατο(Adjei,2000).

1.4 Προδιαθεσικοί- αιτιολογικοί παράγοντες στον ΜΜΚΠ

Σύμφωνα με την ελληνική πνευμονολογική εταιρία, το 80-85% των ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα είναι καπνιστές. Το ενεργητικό κάπνισμα αποτελεί τον χαρακτηριστικό παράγοντα κινδύνου για τον ΜΜΚΠ. Υπάρχουν όμως, επίσης, αρκετοί προδιαθεσικοί παράγοντες που συμβάλλουν στην αύξηση του κινδύνου ανάπτυξης ΜΜΚΠ. Οι σημαντικότεροι από αυτούς είναι οι ακόλουθοι:

- **Ενεργητικό- παθητικό κάπνισμα τσιγάρων:** Το κάπνισμα ευθύνεται για το 70-90% των θανάτων από καρκίνο του πνεύμονα. Οι παθητικοί καπνιστές έχουν 15% περισσότερες πιθανότητες να νοσήσουν. Σύμφωνα με το ενημερωτικό δελτίο του Π.Ο.Υ., το ενεργητικό και παθητικό κάπνισμα σκοτώνει 6 εκατομμύρια ανά έτος, εκ των οποίων πάνω από 600.000 είναι παθητικοί καπνιστές (WHO, 2019). Παρά τη μείωση της περιεκτικότητας των τσιγάρων σε πίσσα και τη χρήση φίλτρων, δεν παρατηρείται μείωση του κινδύνου στους καπνιστές. Ο κίνδυνος εκδήλωσης καρκίνου στους καπνιστές εξαρτάται από τον/την:
 - *Αριθμό τσιγάρων που καπνίζουν.* Σε άντρες που καπνίζουν κατά μέσο όρο κάτω από 10 τσιγάρα/ημέρα ο κίνδυνος θανάτου από καρκίνο του πνεύμονα είναι 4-5 φορές μεγαλύτερος σε σχέση με τους μη καπνιστές, ενώ σε αριθμό τσιγάρων πάνω από 20 ανά ημέρα, ο κίνδυνος είναι 15-20 φορές μεγαλύτερος(ARC,2002). Γενικότερα φαίνεται σε νεότερες έρευνες ότι η πιθανότητα προσβολής από καρκίνο του πνεύμονα είναι στους καπνιστές κατά 24 φορές μεγαλύτερη στους άντρες και 13 φορές στις γυναίκες σε σχέση με τους μη καπνιστές.
 - *Ηλικία έναρξη καπνίσματος.* Σε άτομα που ξεκίνησαν την καπνιστική συνήθεια κάτω των 15 ετών η πιθανότητα θανάτου από καρκίνο του πνεύμονα είναι 17-19 φορές μεγαλύτερη από τους μη καπνιστές, ενώ σε ηλικία μεγαλύτερη των 25 ετών ο κίνδυνος είναι 4-5 φορές μεγαλύτερος (USDHHS,1989).
 - *Συνολική διάρκεια της καπνιστικής συνήθειας.* Ο τριπλασιασμός της διάρκειας της καπνιστικής συνήθειας μπορεί να οδηγήσει σε εκατονταπλασιασμό του κινδύνου(IARC,2002).
- **Ατμοσφαιρική ρύπανση:** εσωτερικού χώρου (σε ραδόνιο ή καπνό λόγω καύσης άνθρακα).
- **Ηλικία:** άτομα ηλικίας >70 ετών έχουν 300 φορές μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης της νόσου σε σχέση με άτομα ηλικίας <30 ετών.
- **Συνθήκες που επικρατούν στο περιβάλλον εργασίας/Επάγγελμα:** (σε αμιάντο, σκόνη ξύλου, αναθυμιάσεις, βιομηχανικά μέταλλα). Για παράδειγμα παρατηρείται αύξηση συχνότητας της νόσου σε ορισμένα επαγγέλματα π.χ. μάγειρας, οικοδόμος, υδραυλικός, εργάτης αμιάντου, κτλ.

- **Φύλο:** Οι άντρες προσβάλλονται συχνότερα σε σχέση με τις γυναίκες.
- **Κληρονομικότητα**
- **Δίαιτα:** Ανεπαρκής πρόσληψη βιταμινών Α, Β και καροτίνης αυξάνει τη συχνότητα της νόσου.
- **Συχνές λοιμώξεις του πνεύμονα:** Αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν καρκίνο του πνεύμονα διατρέχουν τα άτομα που πάσχουν από ΧΑΠ, πνευμονική ίνωση και λέμφωμα.

1.5 Συμπτώματα στον ΜΜΚΠ

Είναι διαδεδομένη η αντίληψη ότι ο καρκίνος του πνεύμονα δεν δημιουργεί συμπτώματα, εξελίσσεται αθόρυβα και μόνο όταν έχει πλέον επεκταθεί προκαλεί προβλήματα στον ασθενή, που τον οδηγούν στον ιατρό. Συχνά επίσης τα συμπτώματα δεν γίνονται αντιληπτά, επειδή αποδίδονται σε άλλες παθήσεις.

Στο 85% των ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα, η διάγνωση γίνεται όταν βρίσκονται στο στάδιο III ή IV της νόσου. Τα συμπτώματα του καρκίνου του πνεύμονα είναι κοινά τόσο στον ΜΜΚΠ όσο και στο ΜΚΠ. Τα συνήθη συμπτώματα αναφέρονται στον πίνακα 1.1.

Πίνακας 1.1: Συμπτώματα Ca- πνεύμονα

✓ Χρόνιος βήχας (διάρκειας μεγαλύτερης των τριών εβδομάδων)	✓ Πτύελα με αίμα ή κηλίδες αίματος με τον βήχα (αιμόπτυση)
✓ Βρόγχος φωνής (αδύναμη, βραχνή, εξασθενημένη)	✓ Πληκτροδακτυλία (διόγκωση δακτύλων, χεριών και ποδιών).
✓ Δύσπνοια (αδικαιολόγητο λαχάνιασμα)	✓ Λοίμωξη πνεύμονα που υποτροπιάζει συχνά
✓ Αναπνευστικός συριγμός	✓ Πόνος στα οστά
✓ Οίδημα στον λαιμό	✓ Πόνος στο στήθος
✓ Μεγάλη κόπωση και υπνηλία	✓ Ανορεξία-απώλεια βάρους

1.6 Διάγνωση στον ΜΜΚΠ

Η διάγνωση γίνεται στο πλαίσιο της διερεύνησης κάποιου από τα ανωτέρω αναφερθέντα συμπτώματα και μπορεί να περιλαμβάνει:

- **Κλινική εξέταση.**
- **Ακτινογραφία θώρακος.**
- **Αξονική τομογραφία θώρακος:** Γίνεται προσπάθεια καθορισμού της θέσης του όγκου και εκτίμησης των λεμφαδένων του μεσοθωράκιου.
- **Βιοψία:** Λήψη δείγματος από το σημείο της βλάβης ή από ύποπτους λεμφαδένες. Ο ιστολογικός τύπος του όγκου, σε συνδυασμό με την έκταση της νόσου θα καθορίσουν και το είδος της θεραπείας. Η βιοψία μπορεί να γίνει είτε με βρογχοσκόπηση ή με διαδερμική παρακέντηση της βλάβης υπό απεικονιστική καθοδήγηση με CT.
- **Κυτταρολογική εξέταση πτυέλων.**

Επιπλέον εξετάσεις που μπορεί να γίνουν για να διαπιστωθεί η ύπαρξη ή όχι μεταστάσεων είναι: CT άνω-κάτω κοιλίας, CT εγκεφάλου και σπινθηρογράφημα οστών.

1.7 Σταδιοποίηση ΜΜΚΠ

Η σταδιοποίηση του καρκίνου του πνεύμονα σε 4 κατηγορίες-στάδια (περιγράφονται στον πίνακα 1.2) αποτελεί ένα τρόπο με τον οποίο αξιολογείται η έκταση του καρκίνου, η πρόγνωση του ασθενούς, η επιλογή και ο σχεδιασμός της θεραπείας. Ο κοινός τρόπος σταδιοποίησης του καρκίνου του πνεύμονα προσφέρει μια παγκόσμια κοινή γλώσσα επικοινωνίας μεταξύ των λειτουργών υγείας, οι οποίοι ασχολούνται με τους ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα. Τα στάδια αναφέρονται στον πίνακα 1.2.

Πίνακας 1.2: Στάδια Ca-πνεύμονα

Στάδιο I	Εμφανίζεται είτε στον αριστερό είτε στο δεξί πνεύμονα. Δεν έχει επεκταθεί εκτός πνευμόνων ή σε κάποιους λεμφαδένες, ενώ έχει μικρό μέγεθος.
Στάδιο II	Ο καρκίνος έχει επεκταθεί σε άλλα μέρη, π.χ. λεμφαδένες, ενώ έχει μεγαλύτερο μέγεθος από τον καρκίνο σταδίου I.
Στάδιο III	Ο καρκίνος έχει επεκταθεί της λεμφαδένες της μέσης γραμμής του θώρακα, μεταξύ δεξιού και αριστερού πνεύμονα.
Στάδιο IV:	Ο καρκίνος έχει επεκταθεί και στον άλλο πνεύμονα ή σε άλλα μέρη του σώματος, π.χ. εγκέφαλος και οστά. Στο στάδιο αυτό μπορεί να παρατηρηθεί και υπεζοκωτική ή περικαρδιακή συλλογή.

Σε περίπτωση χειρουργείου η σταδιοποίηση είναι πιο ακριβής, δεδομένου ότι λαμβάνονται υπόψη και η ιστολογική εξέταση του όγκου που έχει αφαιρεθεί. Στο ΜΜΚΠ χρησιμοποιείται και το σύστημα σταδιοποίησης κατά TNM δηλαδή ο συνδυασμός του μεγέθους του όγκου και της διήθησης των γύρω ιστών (T), της συμμετοχής των λεμφαδένων (N) και των μεταστάσεων σε άλλα όργανα του σώματος (M)(Hass,2003). Η ταξινόμηση κατά TNM αναφέρεται στον πίνακα 1.3.

Πίνακας 1.3 Ταξινόμηση καρκίνο πνεύμονα κατά TNM

Ταξινόμηση κατά T	Ταξινόμηση κατά N
<ul style="list-style-type: none">• T0: δεν υπάρχει πρωτοπαθής όγκος.• T1: όγκος ≤ 3 cm(στη μεγαλύτερη διάμετρο).• T1a: όγκος ≤ 1 cm(στη μεγαλύτερη διάμετρο).• T1b: όγκος >1cm αλλά ≤ 2 cm.• T1c: όγκος >2cm αλλά ≤ 3 cm.• T2: όγκος >3cm αλλά ≤ 5 cm.• T2a: όγκος >3cm αλλά ≤ 4 cm.• T2b: όγκος >4cm αλλά ≤ 5 cm.• T3: όγκος >5cm αλλά ≤ 7 cm.• T4: ο όγκος μεγάλου μεγέθους και μπορεί να διηθήσει οποιοδήποτε από τα ακόλουθα: μεσοθωράκιο, καρδιά, τραχεία, οισοφάγος κτλ.	<ul style="list-style-type: none">• N0: δεν υπάρχουν επιχώριοι λεμφαδένες.• N1: μετάσταση σε ομόπλευρους σύστοιχους πυλαίους λεμφαδένες.• N2: μετάσταση σε ομόπλευρους μεσοθωρακικούς λεμφαδένες.• N3: μετάσταση σε ετερόπλευρους μεσοθωρακικούς λεμφαδένες.• Nx: δεν μπορεί να επιβεβαιωθεί η λεμφαδενική μετάσταση.
	Ταξινόμηση κατά M
	<ul style="list-style-type: none">• M0: χωρίς απομακρυσμένες μεταστάσεις.• M1a: απομακρυσμένη μετάσταση

<ul style="list-style-type: none"> • Tis: καρκίνωμα in site • Tx: όγκος που δεν απεικονίζεται ακτινολογικά. 	<ul style="list-style-type: none"> • (Αυτόνομο, ξεχωριστό οζίδιο σε ετερόπλευρο λοβό). • M1b: υπάρχουν απομακρυσμένες μεταστάσεις. M1c: υπάρχουν πολλαπλές μεταστάσεις σε ένα ή πολλά όργανα
---	---

Πηγή: Επιστημονικά χρονικά, 23(1),2018

1.8 Πρόγνωση και θεραπευτικό πλάνο στον ΜΜΚΠ

Τα τελευταία χρόνια έχουν σημειωθεί σημαντικές πρόοδοι στην κατανόηση της βιολογίας και της θεραπείας του ΜΜΚΠ. Η πρόγνωση και η θεραπεία του ΜΜΚΠ εξαρτάται από τον ιστολογικό τύπο του καρκίνου, το στάδιο του καρκίνου (βαθμός εξάπλωσης) και την κλινική κατάσταση του ασθενούς. Η θεραπεία συνδυάζει θεραπείες που δρουν τοπικά στο σημείο του όγκου (π.χ. χειρουργείο και ακτινοθεραπεία) και στα καρκινικά κύτταρα με συστηματικές θεραπείες (π.χ. χημειοθεραπείες). Οι επιλογές θεραπείας περιλαμβάνουν τη χειρουργική αντιμετώπιση, τη χημειοθεραπεία, την ακτινοβολία, τον συνδυασμό χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας με θετικά αποτελέσματα και άνοσο-ογκολογικές θεραπείες. Η μέση επιβίωση ασθενών με ΜΜΚΠ που δεν υποβάλλονται σε θεραπεία είναι περίπου 4 μήνες με ποσοστό επιβίωσης τον πρώτο χρόνο 10-15% (Grilli et al,1993).

Θεραπευτικό πλάνο στο ΜΜΚΠ σταδίου I-II(πρώιμα στάδια)

Ο ΜΜΚΠ σταδίου I-II εντοπίζεται στον πνεύμονα, είναι ιάσιμος με ριζικό χειρουργείο στις περισσότερες περιπτώσεις. Τα άτομα που πάσχουν από καρκίνο σταδίου I ενδέχεται να μην χρειαστούν περαιτέρω θεραπεία μετά το χειρουργείο ή να χρειαστούν επικουρική ΧΜΘ. Οι ασθενείς όμως με στάδιο II χρειάζονται θεραπεία μετεγχειρητικά.

Ακτινοθεραπεία: Αποτελεί μια λογική επιλογή για τους ασθενείς που δεν είναι υποψήφιοι για χειρουργική επέμβαση.

Χημειοθεραπεία: Περιλαμβάνει διάφορα φάρμακα, όπως platinum-based doublet, Vinorelbine (NVB), Gemcitabine (GEMZAR) και Pemetrexed (Alimta) με κυτταροτοξική δράση.

Θεραπευτικό πλάνο στο ΜΜΚΠ σταδίου III(τοπικά προχωρημένοι)

Εντοπίζεται στον πνεύμονα, όμως δεν μπορεί να αντιμετωπιστεί με ριζικό χειρουργείο, εξαιτίας της τοπικής επέκτασης τουλάχιστον όχι ως αρχική θεραπεία. Η μακροχρόνια έκβαση του χειρουργείου σε ασθενείς σταδίου III, εξαρτάται απόλυτα από την έκταση του όγκου και τη συμμετοχή των λεμφαδένων στο μεσοθωράκιο και μπορεί να διαχωρίσει το ΜΜΚΠ σταδίου III, σε χειρουργήσιμο και σε μη χειρουργήσιμο.

Χημειοθεραπεία: Χορηγείται ως εισαγωγική ή ως επικουρική ή ως ακτινοευαισθησία σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία.

Ακτινοθεραπεία: Η μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία χρησιμοποιείται για να αποτρέψει την τοπική εξάπλωση της νόσου και αποτελεί επιλογή στην περίπτωση που ο όγκος έχει αφαιρεθεί τελείως.

Ανοσοθεραπεία: Χρησιμοποιείται ως θεραπεία συντήρησης (Durvalumab).

Θεραπευτικό πλάνο στο ΜΜΚΠ σταδίου IV (μεταστατικό)

Εντοπίζεται σε απομακρυσμένα σημεία ή όργανα του σώματος, όπως οστά, εγκέφαλος, ήπαρ ή ακόμα και ο άλλος πνεύμονας. Ο ΜΜΚΠ σταδίου IV επειδή έχει δώσει μεταστάσεις θεωρείται μη εγχειρήσιμος. Χειρουργικές παρεμβάσεις μπορεί να είναι χρήσιμες για την ανακούφιση των συμπτωμάτων που προκαλούνται από τη νόσο ή να υπάρχει μια μονήρης μετάσταση π.χ. στον εγκέφαλο ή στους πνεύμονες.

Χημειοθεραπεία: Αποτελεί βάση της θεραπείας του ΜΜΚΠ σταδίου IV και στοχεύει στη βελτίωση της ποιότητας ζωής και της παράτασης της επιβίωσης.

Ακτινοθεραπεία: Αναφέρεται ως παρηγορητική θεραπεία και χρησιμοποιείται για την ανακούφιση και τον έλεγχο του πόνου στους ασθενείς σταδίου IV.

Ανοσοθεραπεία: Με τη χρήση ανοσο-ογκολογικών φαρμάκων με καλά υποσχόμενα αποτελέσματα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΥΤΕΡΟ

ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΟ ΜΗ ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

2.1 Ανοσοθεραπεία ως ο 4^{ος} πυλώνας στην αντιμετώπιση του ΜΜΚΠ

Η ανοσοθεραπεία αποτελεί ένα ισχυρό όπλο στη θεραπευτική φαρέτρα της επιστήμης. Η δράση της γίνεται μέσω της ενεργοποίησης και ενίσχυσης του ανοσοποιητικού συστήματος. Η πρώτη αναφορά και η μελέτη της απόδοσης του στη θεραπεία του καρκίνου έγινε τον 19^ο αιώνα από τον William Caley. Τον 20^ο αιώνα, στις πρώτες επιτυχημένες χρήσεις ανοσοθεραπευτικών σχημάτων αναφέρεται η ενδοκυστική χρήση του εμβολίου BCG στον καρκίνο του ουροθηλίου, καθώς και η ιντερλευκίνη-2 και η ιντερφερόνη-γ για την αντιμετώπιση του μελανώματος και του καρκίνου του νεφρού αντίστοιχα.

Η ανοσοθεραπεία τα τελευταία χρόνια βρίσκεται συχνά στο επίκεντρο της επικαιρότητας. Αυτό συμβαίνει κυρίως γιατί οι επιστήμονες ανακάλυψαν τους λεγόμενους «ανοσορρυθμιστικούς υποδοχείς» (immune check points), στο καρκινικό κύτταρο και στα «αμυντικά κύτταρα» του λεμφικού συστήματος. Η ανακάλυψη αυτή οδήγησε στη δημιουργία φαρμάκων που αναστέλλουν τη λειτουργία των υποδοχέων με αποτέλεσμα την τροποποίηση του ανοσολογικού μηχανισμού προς όφελος των ασθενών (Ribas et al,2018). Ο μοναδικός μηχανισμός δράσης της, η παρατεταμένη διάρκεια ανταπόκρισης, το ξεχωριστό προφίλ ασφαλείας, η επάνοδος στην κανονικότητα, η μακροχρόνια επιβίωση των ασθενών και πιθανόν και η ίαση, δίνουν μια ελπίδα για το μέλλον.

Τα τελευταία χρόνια οι ανοσοογκολογικές θεραπείες έχουν ενταχθεί στην ογκολογική φαρέτρα της επιστήμης με εντυπωσιακά ως τώρα αποτελέσματα. Είναι οι θεραπείες που χρησιμοποιούν το ανοσολογικό σύστημα του οργανισμού για να «καταπολεμήσουν» τον καρκίνο. Η διαφορά των ανοσοογκολογικών θεραπειών με άλλες θεραπείες είναι ότι στοχεύουν το ανοσοποιητικό σύστημα του σώματος και όχι τα καρκινικά κύτταρα, προκειμένου αυτό να αναγνωρίζει και να επιτίθεται επιλεκτικά στα καρκινικά κύτταρα. Η ανοσοθεραπεία χρησιμοποιείται ως θεραπεία 1^{ης} και 2^{ης} γραμμής σε μεταστατικό ΜΜΚΠ καθώς και ως θεραπεία συντήρησης, έπειτα από χημειο- /ακτινο-θεραπεία σε τοπικά εκτεταμένο ΜΜΚΠ σταδίου III (Kosmidis et al,2019; Ribas et al,2017). Άλλα πεδία εφαρμογής της ανοσοθεραπείας είναι σε καρκίνο ουροδόχου κύστης, νεφρού, κεφαλής τραχήλου, μελάνωμα και μαστού (τα τελευταία χρόνια).

Η χρησιμοποίηση του ανοσοποιητικού μας συστήματος στη θεραπεία του καρκίνου μπορεί να γίνει με δύο τρόπους:

- με τη διέγερση του ανοσοποιητικού μας συστήματος και την «επίθεσή» του στα καρκινικά κύτταρα και

- με την χορήγηση παραγόντων, π.χ. πρωτεΐνες, που ενισχύουν την ανοσιακή απάντηση.

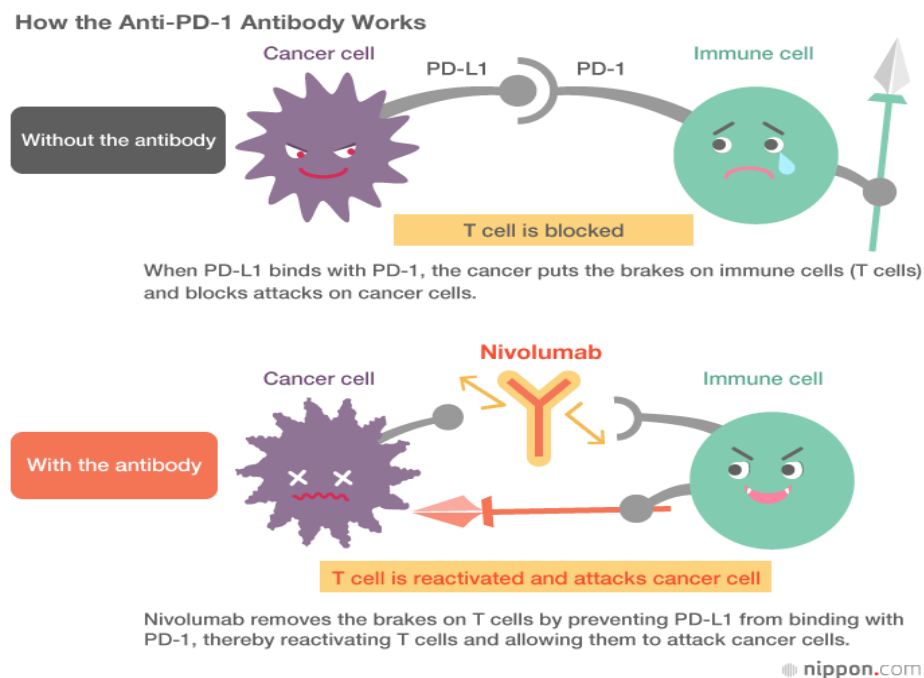
Οι παρενέργειες της ανοσοθεραπείας είναι ήπιες και ανεκτές από τους ασθενείς, γεγονός που επιτρέπει τη εφαρμογή της ακόμα και σε ηλικιωμένα άτομα, ενώ δεν απαιτεί διανυκτέρευση των ασθενών στο νοσοκομείο.

2.2 Μηχανισμός δράσης ανοσοθεραπείας στον ΜΜΚΠ

Η ανοσοθεραπεία αξιοποιεί τους μηχανισμούς του ανοσοποιητικού μας συστήματος για αναγνώριση, στόχευση και καταστροφή των καρκινικών κυττάρων. Οι πρόσφατες εξελίξεις στη μοριακή βιολογία έχουν συμβάλει ώστε η δομή και η λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος να έχουν διαλευκανθεί. Η δομή του ανοσοποιητικού συστήματος αποτελείται από ένα σύνολο οργάνων, ειδικών κυττάρων και ουσιών (Τ και Β λεμφοκύτταρα, δενδριτικά κύτταρα) και έχει σαν σκοπό την άμυνα και την προφύλαξη από βλαπτικούς παράγοντες, όπως μικρόβια, ιούς ή άλλους παράγοντες όπως τα καρκινικά κύτταρα. Κάθε νέα ουσία που δεν αναγνωρίζεται ως φυσιολογική και θεωρείται «ξένη» για τον οργανισμό οδηγεί σε απάντηση από το ανοσοποιητικό μας σύστημα με αποτέλεσμα την καταστροφή της δομής που περιέχει την ξένη ουσία. Αυτό συμβαίνει και με τα καρκινικά κύτταρα που έχουν στην επιφάνειά τους ουσίες που λέγονται αντιγόνα. Τα αντιγόνα αυτά προσλαμβάνονται από τα δενδριτικά κύτταρα τα οποία λειτουργούν ως αντιγονοπαρουσιαστικά.

Τα ανωτέρω κύτταρα στη συνέχεια ενεργοποιούν τα Τ- λεμφοκύτταρα, τα οποία μαθαίνουν να αναγνωρίζουν τα αντιγόνα και μέσω της γνωριμίας αυτής προσκολλώνται πάνω στα καρκινικά κύτταρα. Κατά την ένωση του Τ-λεμφοκύτταρου με το καρκινικό κύτταρο αναπτύσσονται δυνάμεις που άλλες φορές ενισχύουν αυτή την ένωση και άλλες την αναστέλλουν. Έτσι αναπτύσσεται μια ισορροπία που είτε προκαλεί ισχυροποίηση του Τ λεμφοκύτταρου και καταστροφή του καρκινικού κυττάρου είτε προκαλεί απευαισθητοποίηση του Τ-λεμφοκύτταρου και διαφυγή του καρκινικού κυττάρου από το ανοσιακό σύστημα. Οι δυνάμεις αυτές ελέγχονται μέσω ορισμένων «ρυθμιστικών σημείων» με εκπροσώπους τους τα(Programmed, Death-1) PD1, PDL1 και το CTLA-4(πρωτεΐνες επιφάνειας Τ-λεμφοκυττάρων/ καρκινικών κυττάρων). Τα διάφορα ανοσοθεραπευτικά φάρμακα αναστέλλουν τη λειτουργία των ρυθμιστικών σημείων PD1, PDL1 και CTLA-4 με αποτέλεσμα την ενίσχυση λειτουργίας των Τ λεμφοκυττάρων και την καταστροφή των καρκινικών κυττάρων (σχήμα 2.1).

Σχήμα 2.1 : Μηχανισμός δράσης ανοσοθεραπείας



2.3 Βιοδείκτες και εφαρμογή της ανοσοθεραπείας στον ΜΜΚΠ

Οι βιοδείκτες είναι ουσίες που ανιχνεύονται κατά τη βιοψία ή στο αίμα ασθενούς με καρκίνο και προβλέπουν τη θετική αποτελεσματική έκβαση της θεραπείας. Η χρήση βιοδεικτών αποτελεί την πλέον υποσχόμενη λύση στην αντιμετώπιση του ΜΜΚΠ. Στον ΜΜΚΠ ο βιοδείκτης που ερευνάται εντατικά είναι το PDL1 στο τμήμα του όγκου που αφαιρείται για να γίνει βιοψία. Εκφράζεται στα καρκινικά κύτταρα και είναι πολύ σημαντικό «ρυθμιστικό σημείο» που συμβάλλει στην ένωση καρκινικού κυττάρου με τα Τ-λεμφοκύτταρα. Είναι το σημείο που δρουν τα anti-PD1 και anti-PDL1 ανοσοθεραπευτικά φάρμακα. Υπάρχουν μελέτες που θεωρούν ότι όσο πιο θετική είναι η χρωστική έκφραση του PDL1 και κυρίως όταν η έκφρασή του είναι $\geq 50\%$ τόσο μεγαλύτερο είναι το όφελος του ασθενούς από την ανοσοθεραπεία.

Ένας δεύτερος βιοδείκτης είναι το TMB (Tumor Motational Burden) και έχει ιδιαίτερη αξία όταν η έκφραση του PDL1=1. Αυξημένο TMB $>10\%$ συνεπάγεται συνδυασμό ανοσοθεραπείας και χημειοθεραπείας. Συνεπώς η γνώση της έκφρασης του PDL1 του ασθενούς, σε όποιο σημείο της θεραπείας και αν βρίσκεται, επιτρέπει τεκμηριωμένη θεραπευτική στρατηγική και αυξάνει την πιθανότητα πρόβλεψης ενός θετικού κλινικού οφέλους. Χάρη στους δείκτες ο ασθενής λαμβάνει την κατάλληλη θεραπεία στο σωστό χρόνο.

Η έκφραση του PDL1 με ανοσοϊστοχημεία αποτελεί τον βασικότερο βιοδείκτη στον οποίο βασίζεται η απόφαση για χορήγηση ανοσοθεραπείας ή συνδυασμού ανοσοθεραπείας και χημειοθεραπείας. Αν το PDL1 $\geq 50\%$ των καρκινικών κυττάρων, τότε δύναται να χορηγηθεί ανοσοθεραπεία 1^{ης} γραμμής σε μεταστατικό ΜΜΚΠ. Αν PDL1 $\leq 50\%$ των καρκινικών κυττάρων, τότε ενδείκνυται η χρήση της ανοσοθεραπείας ως 2^{ης} γραμμής. Η ανοσοθεραπεία στο ΜΜΚΠ εφαρμόζεται στο

στάδιο IV αλλά και στο στάδιο III. Έχει εγκριθεί η χορήγηση του anti- PDL1 (Durvalumab) μετά την επιτυχή ολοκλήρωση της ακτινο-/χημειο-θεραπείας όταν το PDL1 $\geq 1\%$. Κλινικές μελέτες έχουν δείξει μεγαλύτερη επιβίωση των ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα σε σύγκριση με χημειοθεραπεία και ιδιαίτερα βελτιωμένη ποιότητα ζωής.

Στη χώρα μας υπάρχουν συγκεκριμένες ανοσοθεραπείες για την αντιμετώπιση του ΜΜΚΠ, ως θεραπείες πρώτης ή δεύτερης γραμμής. Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται είναι :

- **Nivolumab (opdivo)**
 - **Pembrolizumab (keytruda)**
 - **Atezolizumab (tecentrig)**
 - **Durvalumab(imfinzi)**
 - **Ipilimumab (Yervoy)**
- Μονοκλωνικά αντισώματα με
θεαματικά αποτελέσματα**

Τα παραπάνω φάρμακα χρησιμοποιήθηκαν ως θεραπεία 2^{ης} γραμμής, ενώ το pembrolizumab αποδείχθηκε αποτελεσματικό και ως 1^η γραμμή θεραπείας.

Η ανοσοθεραπεία στο ΜΜΚΠ μπορεί να συνδυαστεί και με χημειοθεραπεία. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η χρήση χημειοθεραπείας αυξάνει την έκφραση του PDL1 στα καρκινικά κύτταρα που γίνονται έτσι πιο ευάλωτα στην ανοσοθεραπεία. Στη μελέτη Checkmate 9LA trial I το nivolumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία (platina) έχει φέρει σημαντικά αποτελέσματα. Επίσης στην μελέτη KEYNOTE-021 η χορήγηση pembrolizumab με carboplatin και remetrexed έδειξε απόκριση στο 55% των ασθενών έναντι 29% και η απόκριση αναδείχθηκε υψηλότερη στο 57% έναντι 54% στη σύγκριση των υποομάδων των ασθενών με PDL1 $\geq 1\%$ και PDL1 $\leq 1\%$ αντίστοιχα. Στην τυχαίοποιημένη μελέτη KEYNOTE-189 φάσης III, με 620 ασθενείς που έλαβαν pembrolizumab και platinum- based διπλέτα, είτε μόνο platina, τα αποτελέσματα ήταν θεαματικά. Ο συνδυασμός άνοσο-/χημειο-θεραπείας έδειξε μεγαλύτερα ποσοστά επιβίωσης σε σχέση με τη χημειοθεραπεία (69,2% έναντι 49,4% σε 12 μήνες). Σημαντικό ρόλο έπαιξε και το επίπεδο έκφρασης του PDL1. Τα αποτελέσματα ήταν καλύτερα στους ασθενείς που το PDL1 $\geq 50\%$.

2.4 Άνοσο-ογκολογικά φάρμακα στον ΜΜΚΠ

Τα βασικά άνοσο-ογκολογικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται στον ΜΜΚΠ καταγράφονται στον πίνακα 2.1.

Πίνακας 2.1: Ανοσο-ογκολογικά φάρμακα στο ΜΜΚΠ

Φαρμακευτικό όνομα	Πεμπρολιζουμάμπη Pembrolizumab	Nivolumab Νιβολουμάμπη	Ατεζολιζουμάμπη Atezolizumab	Δουρβολουμάμπη Durvalumab
Εμπορικό όνομα	Keytruda	Opdivo	Tecentrig	Imfinzi
Περιγραφή	Ανθρωποποιημένο επιλεκτικό αντίσωμα εναντίον του PD-1 υποδοχέα, μιας πρωτεΐνης η οποία εκφράζεται κυρίως στην επιφάνεια των ενεργοποιημένων Τ-λεμφοκυττάρων	Ανθρωποποιημένο επιλεκτικό αντίσωμα εναντίον του PD-1 υποδοχέα, μιας πρωτεΐνης η οποία εκφράζεται κυρίως στην επιφάνεια των ενεργοποιημένων Τ-λεμφοκυττάρων	Ανθρωποποιημένο επιλεκτικό αντίσωμα εναντίον του PD-1 υποδοχέα μιας πρωτεΐνης η οποία εκφράζεται κυρίως στην επιφάνεια των ενεργοποιημένων Τ-λεμφοκυττάρων	Ανθρωποποιημένο επιλεκτικό αντίσωμα εναντίον του PD-1 υποδοχέα μιας πρωτεΐνης η οποία εκφράζεται κυρίως στην επιφάνεια των ενεργοποιημένων Τ-λεμφοκυττάρων
Μηχανισμός δράσης	Μονοθεραπεία 1^{ης} γραμμής Καθορίζεται βάσει των βιοδεικτών PDL1. Σε έκφραση $\geq 50\%$ των καρκινικών κυττάρων ενδείκνυται μονοθεραπεία με Pembrolizumab, ενώ σε έκφραση $PDL1 \leq 50\%$ των καρκινικών κυττάρων η συγχορήγηση Pembrolizumab και χημειοθεραπείας αποτελεί την καλύτερη επιλογή	Χορηγείται ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με ipilimumab	Μονοθεραπεία 1 ^{ης} γραμμής σε συνδυασμό με Avastin και ΧΜΘ. Μονοθεραπεία 2 ^{ης} γραμμής.	Μονοθεραπεία για τη θεραπεία ασθενών με προχωρημένο ανεγχείρητο ΜΜΚΠ σταδίου III, οι οποίοι έχουν $PDL1 \geq 1\%$ και η νόσος δεν εξελίχθηκε μετά από συνδυασμό ΧΜΘ και RT.
Ενδείξεις	Μονοθεραπεία 1 ^{ης} γραμμής ΜΚΚΠ, ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, πλακώδες καρκίνωμα, κεφαλής τραχήλου, μεταστατικό ουροθηλιακό καρκίνωμα, μεταστατικό γαστρικό καρκίνωμα, πλακώδες καρκίνωμα τραχήλου μήτρας και το καρκίνωμα ρινοφάρυγγα	ΜΜΚΠ Μεταστατικό μελάνωμα Ca νεφρού Λέμφωμα Hodgkin Ουροθηλιακό καρκίνο Ca κεφαλής τραχήλου	ΜΜΚΠ ΜΚΠ Ουροθηλιακό καρκίνο Μελάνωμα Καρκίνο παχέος εντέρου	Θεραπεία ασθενών με τοπικά προχωρημένο ΜΜΚΠ

Μελέτες	KEYNOTE -024 Σε μεταστατικούς ΜΜΚΠ χωρίς προηγούμενη θεραπεία με υψηλή έκφραση του βιοδείκτη PDL1. Μέση συνολική επιβίωση 30 μήνες με μείωση κινδύνου για πρόοδο της νόσου ή θανάτου 50%, έναντι 14,2 μήνες με μείωση κινδύνου 40% στους ασθενείς που χορηγήθηκε χημειοθεραπεία. Σε μεταστατικούς καρκίνους με έκφραση PDL1≤50% χωρίς EGFR ή ALK θετικές μεταλλάξεις του όγκου. KEYNOTE-189. Το ποσοστό αντικειμενικής απόκρισης συνδυασμός ΧΜΘ και Pembrolizumab 48% έναντι 19% στην ΧΜΘ.	Checkmate-017 Σε μεταστατικούς ΜΜΚΠ 3ετής επιβίωση στο 16% των ασθενών που έλαβαν Opdivo και 3ετής επιβίωση στο 6% των ασθενών που έλαβαν ΧΜΘ (Taxorete). Checkmate-057 σε μεταστατικό ΜΜΚΠ 3ετής επιβίωση στο 18% των ασθενών που έλαβαν Opdivo και 3ετής επιβίωση στο 9% ασθενών που έλαβαν ΧΜΘ (Taxorete).	IMPOWER 130 Σε μεταστατικό ΜΜΚΠ ο συνδυασμός Atezolizumab και ΧΜΘ είχε σαν αποτέλεσμα αύξηση της συνολικής επιβίωσης σε 18,6 μήνες έναντι 14 μηνών σε ασθενείς που λάμβαναν μόνο ΧΜΘ	Pacific, τυχαιοποιημένη διπλά-μεικτή σε 317 ασθενείς με ανεγχείρητο τοπικά προχωρημένο ΜΜΚΠ. Αποτέλεσμα: βελτίωση υπέρ των ασθενών που έλαβαν Imfinzil με εκείνους που έλαβαν εικονικά φάρμακα.
Δόση	200mg/3weeks είτε 400mg/6weeks, ενδοφλέβια (IV)σε 30 min	240 mg/2weeks ενδοφλέβια (IV) σε 30 min	1200mg/ 3weeks ενδοφλέβια (IV)	10mg/kg ανά 2 weeks ενδοφλέβια (IV)
Ανεπιθύμητες ενέργειες	κόπωση (21%), κεφαλαλγία (12%), δερματικό εξάνθημα(20%) ξηροδερμία (36%), διαταραχές στα νύχια (35%), υπεργλυκαιμία (37%), υπερμαγνησιαμία (30%), διάρροια (58%), στοματίτιδα (29%), δυσκοιλιότητα (15%) και μειωμένη όρεξη (20%).	Συχνές παρενέργειες: εύκολη κόπωση, κνησμό, ναυτία, διάρροια. Σπάνιες: νεφρίτιδα, παγκρεατίτιδα, μυασθένεια Gravis	Κόπωση 35% Ανορεξία 26% Ναυτία 23% Δύσπνοια 2% Αδυναμία 15% Κνησμός 12%	Οξεία νεφρική βλάβη 4,9% Πόνος 4,4% Ηπατική βλάβη 3,3% Κοιλιακό άλγος 9,7% Πυρετός 9,7% Κόπωση 39% Δυσκοιλιότητα 21% Μειωμένη όρεξη 19% Ναυτία 16% Εξάνθημα 12,2%
Βιβλιογραφία	Paz-Ares et al,2018; Gandhil et al,2018	Hodifs et al,2018	Balar et al,2017	Ribas,2018

2.5 Παρενέργειες της ανοσοθεραπείας

Η χορήγηση αναστολέων του άξονα PD1/PDL1 για την αντιμετώπιση του ΜΜΚΠ οδηγεί στην εμφάνιση συμπτωμάτων λόγω ανάπτυξης «αυτοανοσίας», αν και η ακριβής παθοφυσιολογία παραμένει αδιευκρίνιστη. Το εύρος της σοβαρότητας της προσβολής είναι μεγάλο, με την μεγάλη πλειοψηφία των ανεπιθύμητων ενεργειών να είναι ήπιου βαθμού, γεγονός που δεν απαιτεί κάποια ειδική αντιμετώπιση.

Γενικά, τα διάφορα ανοσο-ογκολογικά φάρμακα είναι καλά ανεκτά από τους ασθενείς με ήπιες και παροδικές παρενέργειες. Οι συνηθέστερες παρενέργειες είναι αδυναμία, ανορεξία, μυοσκελετικοί πόνοι, βήχας, διάρροια, δυσκοιλιότητα. Λιγότερο συχνές, αλλά ταυτόχρονα και οι πιο σοβαρές, είναι οι ανοσολογικού τύπου παρενέργειες που εμφανίζονται σε ζωτικά όργανα, όπως πνεύμονα, ήπαρ, ενδοκρινείς αδένες και χρήζουν άμεση φαρμακευτική αντιμετώπιση. Σε μελέτη με 100 ασθενείς το 27% αυτών παρουσίασε αδυναμία, το 15% κνησμό, το 14% υποθυροειδισμό και το 12% ναυτία. Στην ομάδα αυτή ένα ποσοστό 6% διέκοψε την θεραπεία λόγω σοβαρών παρενεργειών, όπως πνευμονίτιδα, υποφυσίτιδα, κολίτιδα και νεφρική ανεπάρκεια/ νεφρίτιδα.

Οι παρενέργειες από τη χορήγηση ανοσοθεραπείας είναι αντιμετωπίσιμες και σχετικά ελεγχόμενες, γεγονός που επιτρέπει βελτιωμένη ποιότητα ζωής στους ασθενείς. Σε ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού I συνεχίζεται η θεραπεία με συνεχή παρακολούθηση και συμπτωματική αντιμετώπιση, με εξαίρεση τις καρδιακές και νευρολογικές επιπλοκές. Σε τοξικότητα βαθμού II, συστήνεται η διακοπή της αγωγής και ενδέχεται η χορήγηση χαμηλής δόσης κορτικοστεροειδών για 4-6 εβδομάδες. Σε τοξικότητα βαθμού III συστήνεται αναστολή της αγωγής και χορήγηση υψηλής δόσης κορτικοειδών. Σε τοξικότητα βαθμού IV συστήνεται μόνιμη διακοπή της αγωγής. Η γρήγορη αντιμετώπιση ανεπιθύμητης ενέργειας είναι προϋπόθεση για την ασφαλή αποδρομή της.

2.6 Μικροβίωμα και ανοσοθεραπεία

Τα τελευταία χρόνια είναι επιστημονικά αποδεκτό ότι το εντερικό μικροβίωμα είναι ξεχωριστό για κάθε άνθρωπο και εξαρτάται τόσο από τις διατροφικές του συνήθειες όσο και από τις συνθήκες ζωής του. Αρχίζει να διαμορφώνεται από την πρώτη μέρα της ζωής, αποκρυσταλλώνεται στα 3 έτη και μετά την τρίτη ηλικία το βακτηριακό φορτίο και ο βακτηριακός πλούτος αρχίζει να φθίνει. Το μικροβίωμα αποτελεί τη φυσιολογική χλωρίδα στον εντερικό αυλό όλων των ανθρώπων. Ο αριθμός των μικροοργανισμών που έχει αποικήσει στο γαστρεντερικό σωλήνα υπερβαίνει το 10^{14} βακτήρια, ένας αριθμός που είναι δέκα φορές πάνω από τον αριθμό των ανθρώπινων κυττάρων του οργανισμού μας. Το μικροβίωμα αποτελεί μέρος του ανοσολογικού μας μηχανισμού και διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ανταπόκριση των ασθενών στην ανοσοθεραπεία (Kroemer et al, 2018).

Το μικροβίωμα μεταβάλλεται τόσο με τη χρήση αντιβιοτικών όσο και με την χρήση κορτικοστεροειδών (τα κορτικοστεροειδή ως ανοσοτροποιοτικά φάρμακα μπορούν να μεταβάλλουν την αποτελεσματικότητα της ανοσοθεραπείας). Σε μελέτη

του Zitrovel σε 250 ασθενείς βρέθηκε ότι οι ασθενείς που είχαν πάρει αντιβίωση πριν ή μετά την έναρξη της ανοσοθεραπείας δεν ανταποκρινόταν θετικά στην αποτελεσματικότητα της ανοσοθεραπείας λόγω αλλοίωσης μικροβιώματος. Επίσης, η αποφυγή λήψης αντιβίωσης στη διάρκεια της ανοσοθεραπείας μπορεί να αυξήσει 25-40% το ποσοστό των ασθενών που ανταποκρίνονταν θετικά στη θεραπεία με αναστολείς PD1 (Maslowski et al,2011).

Η μικροβιακή χλωρίδα του εντέρου αποτελεί σημαντικό ρυθμιστή στην αποτελεσματικότητα της ανοσοθεραπείας και υποδηλώνει ότι ο χειρισμός και η ρύθμιση της, επηρεάζει πολλές φυσιολογικές λειτουργίες συμπεριλαμβανομένης και της ανοσολογικής απόκρισης (Kroemer et al,2018). Η σύνθεση της μικροβιακής χλωρίδας επηρεάζει την απόκριση στους αναστολείς των σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού μας συστήματος όπως το Keytruda, Pembrolizumab και Opdivo, που στοχεύουν στο αντιγόνο του T-λεμφοκύτταρου. Σημαντικά είναι τα οφέλη κατά τη διαδικασία μεταμόσχευσης κοπράνων (διαδικασία με την οποία απομονώνονται βακτηρίδια από τα κόπρανα ενός ατόμου και μεταφέρονται σε άλλο άτομο). Σκοπός είναι τα υγιή βακτηρίδια από τον δότη να αποκαταστήσουν την υγεία του μικροβιώματος του άλλου ατόμου (δέκτη).

Είναι σημαντικό να κατανοήσουμε τους παράγοντες που επηρεάζουν τη σύνθεση του μικροβιώματος του εντέρου και τις στρατηγικές για το χειρισμό του με σκοπό την αύξηση των θεραπευτικών αποκρίσεων. Η συσχέτιση μεταξύ διατροφής, μικροβιώματος και αποτελεσματικότητας ανοσοθεραπείας μελετήθηκε στο Ινστιτούτο Parker Cancer Immunotherapy σε ασθενείς με μελάνωμα δέρματος που υποβλήθηκαν σε PDL1 ανοσοθεραπεία. Τα αποτελέσματα ήταν τα ακόλουθα:

- Η ποικιλομορφία στο μικροβίωμα του εντέρου είχε καλύτερη απόκριση στη θεραπεία, ενώ δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές σε σχέση με την ηλικία, το φύλο και τον δείκτη μάζας σώματος (Δ.Μ.Σ.).
- Όσοι ασθενείς κατανάλωναν προϊόντα ολικής αλέσεως, φρούτα και λαχανικά και ακολουθούσαν μια δίαιτα πλούσια σε φυτικές ίνες είχαν ως και πέντε φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να ανταποκριθούν στην ανοσοθεραπεία, σε σύγκριση με αυτούς που κατανάλωναν μια δίαιτα φτωχή σε φυτικές ίνες.
- Οι φυτικές ίνες έχουν πολλά οφέλη για την υγεία και συνδέονται θετικά με την απόκριση στη θεραπεία.
- Δίαιτες με υψηλή περιεκτικότητα σε σάκχαρα και επεξεργασμένα κρέατα, σχετίστηκαν αρνητικά.

Συνοψίζοντας,

- Η διατροφή μέσω της επίδρασής της στο μικροβίωμα και με το σύνδρομο καρκινικής καχεξίας έχει δείξει ότι πιθανόν να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ανταπόκριση των ασθενών στην ανοσοθεραπεία (Maslowski et al,2011).
- Η δυτικού τύπου διατροφή που είναι πλούσια σε ζωικές πρωτεΐνες και κορεσμένα λιπαρά και οξέα, ενώ είναι φτωχή σε φυτικές ίνες, οδηγεί σε μείωση

των ωφέλιμων βακτηρίων (Faecal bacterium and Clostridiales) και αύξηση των επιβλαβών βακτηρίων για την υγεία (Bacteroidales).

- Η ποικιλομορφία του μικροβιώματος παίζει σημαντικό ρόλο στην ωρίμανση, ανάπτυξη και λειτουργία των κυττάρων του ανοσοποιητικού μας συστήματος (AACR Meeting 2019).
- Λανθασμένη διατροφή και καρκινική καχεξία σχετίζονται με αυξημένο καταβολισμό, δείκτης του οποίου είναι η υποαλβουμιναιμία η οποία εξηγεί τη γρήγορη κάθαρση του pembrolizumab από τον οργανισμό τέτοιων ασθενών (Coss et al, 2018) με συνέπεια τη μείωση της αποτελεσματικότητας της ανοσοθεραπείας.

Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για την αξιολόγηση της διατροφής ως προσδιοριστικός παράγοντας της υγείας σε αυτή την υποομάδα ασθενών.

Πρόσφατα πραγματοποιήθηκε μελέτη σε ογκολογική κλινική της 7ης ΥΠΕ, που παρουσιάζει προοπτικά δεδομένα σχετικά με την επίδραση της αντιβίωσης και των κορτικοστεροειδών στην αποτελεσματικότητα της ανοσοθεραπείας στην κλινική έκβαση των ασθενών με ΜΜΚΠ που αντιμετωπίζονται με ανοσοθεραπεία με αναστολείς σημείων ελέγχου (ICIs). Διαπιστώθηκε ότι:

- Η χορήγηση αντιβιοτικής θεραπείας διάρκειας ≥ 14 ημερών σε ασθενείς με μεταστατικό NSCLC που λαμβάνουν ανοσοθεραπεία αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα για μειωμένη επιβίωση, HR=5,17 (1,95-13,67, CI=95%).
- Τα αποτελέσματα πιθανόν να οφείλονται σε τροποποίηση του μικροβιώματος από την παρατεταμένη χορήγηση ανοσοθεραπείας.
- Η χορήγηση κορτικοστεροειδών ≥ 10 mg κατά τη διάρκεια λήψης ανοσοθεραπείας καθώς και η χορήγηση αντιβιοτικών σε διάστημα ≥ 14 ημερών και η παρουσία ηπατικών μεταστάσεων σχετίζεται με μειωμένο διάστημα ελεύθερο υποτροπής νόσου (Progression Free Survival) (Rounis et al, 2019).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΡΙΤΟ

ΔΥΣΘΡΕΨΙΑ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΙΚΗ ΚΑΧΕΞΙΑ ΣΤΟ ΜΗ ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

3.1 Δυσθρεψία

3.1.1 Ορισμός δυσθρεψίας

Η δυσθρεψία ορίζεται ως μια κατάσταση διατροφικής ανισορροπίας, η οποία χαρακτηρίζεται από έλλειψη ή περίσσεια ενέργειας, πρωτεΐνης και άλλων θρεπτικών συστατικών, προκαλώντας δυσμενείς επιπτώσεις στη δομή του σώματος, των ιστών, στη λειτουργικότητα του ατόμου και στην κλινική έκβαση (Soeters et al, 2008). Η υποθρεψία αποτελεί μέρος της δυσθρεψίας και χαρακτηρίζεται από απώλεια βάρους και αλλαγές στη σύνθεση του σώματος, που περιλαμβάνουν απώλεια του σωματικού λίπους, της άλυπης μάζας και μια σχετική αύξηση του όγκου του εξωκυττάριου υγρού (Lochs et al, 2006). Μπορεί να εμφανιστεί ως αποτέλεσμα α) της ανεπάρκειας διαιτητικής πρόσληψης, β) των αυξημένων απαιτήσεων του οργανισμού, γ) των επιπλοκών μιας υποκείμενης ασθένειας, δ) της κακής απορρόφησης και στ) της απώλειας θρεπτικών συστατικών ή σε συνδυασμό αυτών των παραγόντων. Στον ογκολογικό ασθενή η υποθρεψία μπορεί να οδηγήσει στην καρκινική καχεξία.

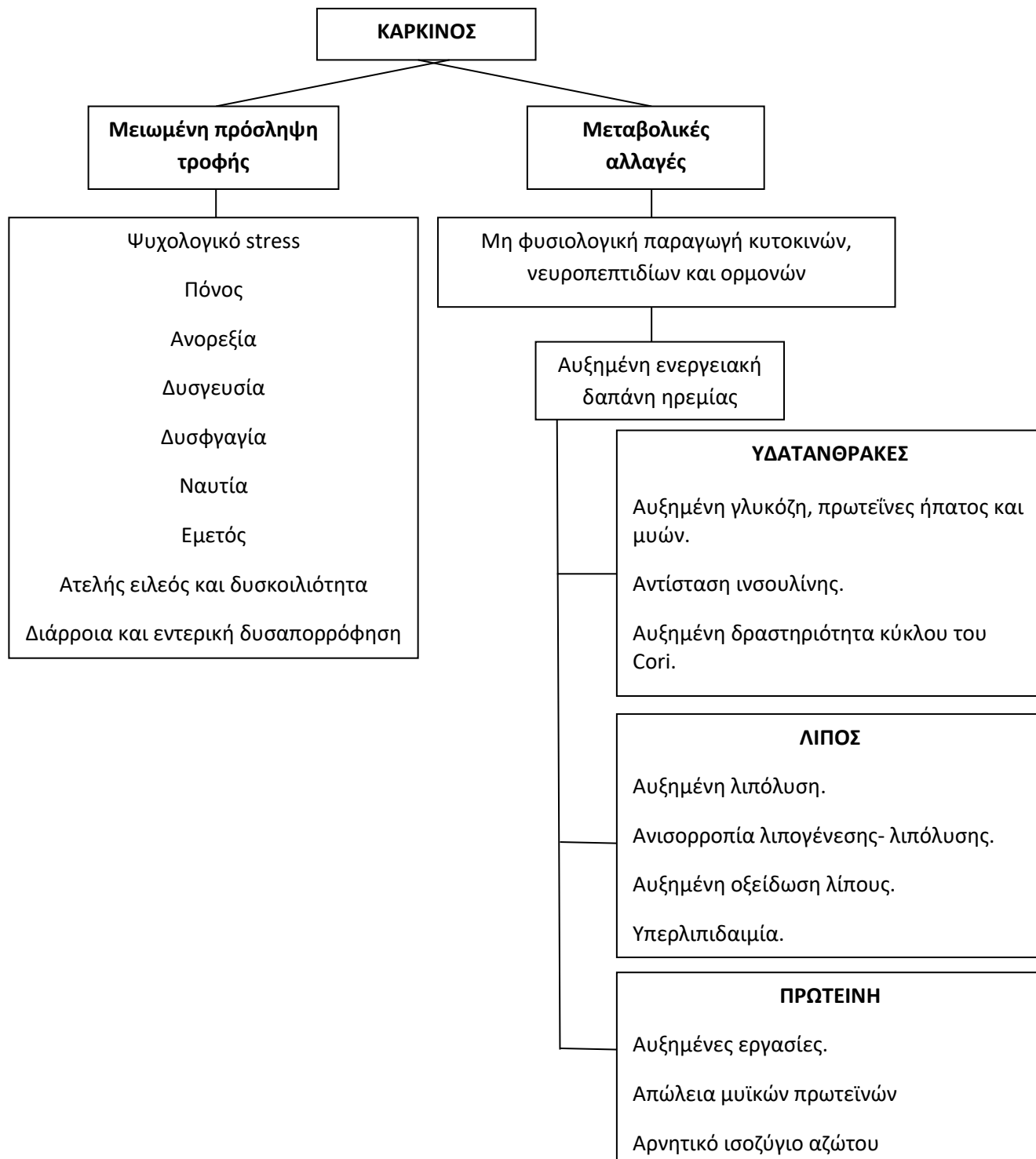
Η δυσθρεψία είναι η πιο συνηθισμένη συννοσηρότητα σε ογκολογικούς ασθενείς. Ο επιπολασμός της κυμαίνεται από 40-80%, ενώ ποσοστό 20% των θανάτων των ασθενών οφείλεται στη δυσθρεψία και στις συνέπειές της (De Melo Silva et al, 2015). Ο κίνδυνος υποθρεψίας σε ηλικιωμένους ασθενείς είναι περίπου 30%, ενώ τριπλασιάζεται σε ασθενείς με κακή λειτουργική απόδοση. Οι νοσηλευόμενοι ασθενείς έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης υποθρεψίας σε σύγκριση με άλλα άτομα. Η δυσθρεψία είναι ιδιαίτερα συχνή στις κακοήθειες του πνεύμονα, του πεπτικού συστήματος και του τραχήλου, η οποία εμφανίζεται με τη μορφή του υποσιτισμού, καθώς παρουσιάζονται ελλείψεις σε ενέργεια, πρωτεΐνη και μικροθρεπτικά συστατικά (De Melo Silva et al, 2015).

3.1.2 Αίτια δυσθρεψίας

Τα αίτια της δυσθρεψίας στους ογκολογικούς ασθενείς είναι πολύπλοκα και πολυπαραγοντικά και επηρεάζονται από τη θέση και τον τύπο του όγκου, το στάδιο της νόσου, τις παρενέργειες της θεραπείας, την ηλικία, το φύλο και την κοινωνικοοικονομική κατάσταση του ασθενούς (Silva et al, 2015; Santarpia et al, 2011). Το κάπνισμα μέσω του καπνού προκαλεί αύξηση του μεταβολικού ρυθμού, οδηγώντας σε απώλεια βάρους και μέσω της νικοτίνης δρα στο κεντρικό νευρικό σύστημα και οδηγεί σε μειωμένη όρεξη. Σημαντικοί επίσης παράγοντες είναι η φυσική κατάσταση και η λειτουργική απόδοση των ασθενών καθώς και

ψυχοκοινωνικοί λόγοι(Gutsem et al, 2005). Στο σχήμα 3.1 συνοψίζονται οι παράγοντες που προκαλούν δυσθρεψία.

Σχήμα 3.1: Πολυπαραγοντικές αιτίες για απώλεια σωματικού βάρους και μεταβολικές αλλαγές σε ασθενείς με καρκίνο (Santarria et al,2011).



3.2 Καρκινική καχεξία

3.2.1 Ορισμός και χαρακτηριστικά της καρκινικής καχεξίας

Η καρκινική καχεξία ορίζεται ως ένα πολυπαραγοντικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από:

- ακούσια απώλεια βάρους σε σύντομο χρονικό διάστημα,
- απώλεια μυϊκού ιστού σε σύντομο χρονικό διάστημα,
- ανορεξία, ναυτία, πρόωρος κορεσμός,
- κόπωση- μυϊκή αδυναμία- απώλεια μυϊκής δύναμης,
- οιδήματα κάτω άκρων λόγω κατακράτησης νατρίου,
- απόπτωση του ανοσοποιητικού συστήματος- αύξηση λοιμώξεων,
- ενδοκρινικές διαταραχές,
- αρνητικό ισοζύγιο ενέργειας και αζώτου,
- διάσπαση της προσοχής και της συγκέντρωσης, συμπτώματα που εμφανίζονται στα τελικά στάδια της νόσου (Κωνσταντινίδης et al,2019; Fearon et al, 2011).

Σε περιπτώσεις παχύσαρκων και υπέρβαρων ασθενών η απώλεια μυϊκού ιστού «κρύβεται» κάτω από την παρουσία λιπώδους ιστού και αυτό δυσχεραίνει τη διάγνωση (Bozzenti et al,2009; Tan et al,2009). Αυτό περιγράφεται ως σαρκοπενία. Η σαρκοπενία εμφανίζεται με σταδιακή απώλεια μυϊκής μάζας μεγαλύτερη από 2 τυπικές αποκλίσεις από το μέσο όρο προσαρμοσμένο για την ηλικία και με τιμή ΔΜΣ τόσο υψηλή, που δε θα μπορούσε να οδηγήσει σε δυσθρεψία (Plank et al,2005). Η ύπαρξη σαρκοπενίας στους υπέρβαρους ασθενείς έχει συσχετιστεί με αυξημένη τοξικότητα στη θεραπεία και με μειωμένη επιβίωση (Prado et al,2007).

Η καρκινική καχεξία είναι γνωστή από την εποχή του Ιπποκράτη και προέρχεται από τις λέξεις «κακό» και «hexis», υποδηλώνοντας την κακή διατροφική κατάσταση των ασθενών (Ottery,2004).

Η επίπτωση της καρκινικής καχεξίας εξαρτάται από τη γεωγραφική θέση των ασθενών, τον τύπο του καρκίνου, το στάδιο της νόσου, το είδος της θεραπείας και τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του ασθενούς (ηλικία, φύλο, προδιάθεση). Η εξέλιξη του συνδρόμου καρκινικής καχεξίας ποικίλει ανάλογα με τον τύπο του καρκίνου, με έντονη την εμφάνισή του στις κακοήθειες του παγκρέατος, του παχέος εντέρου και του ΜΜΚΠ (Fearon et al,2011).Μπορεί να εμφανίζεται δευτερογενώς είτε σχετίζεται με την παρουσία μηχανικής παρεμβολής στο γαστρεντερικό σύστημα ή ως αποτέλεσμα δυσκολίας στην κατάποση. Επηρεάζει τα 2/3 του συνόλου των ασθενών με καρκίνο και πολλές φορές αποτελεί το πρώτο σύμπτωμα για την αιτία προσέλευσης στον ιατρό (Mazzot et al,2009).Στις Η.Π.Α., στην Ευρώπη και στην Ιαπωνία, το ποσοστό της κυμαίνεται στο 0,5-1% του πληθυσμού, δηλαδή 6-12 εκατομμύρια περιστατικά. Συνοπτικά ο επιπολασμός του συνδρόμου καρκινικής καχεξίας ανέρχεται στο 83-85% στις κακοήθειες του πεπτικού, στο 55-60% στον καρκίνο του πνεύμονα και ένα ποσοστό 30-40% στον καρκίνο του μαστού στα σαρκώματα, στα λεμφώματα και στις λευχαιμίες (Μάργαρη & Αλικάρη,2019).

Το 50-80% των ασθενών με προχωρημένη κακοήθεια εμφανίζει καχεξία τις τελευταίες εβδομάδες ζωής του ασθενούς (Teunissen et al,2007).Όταν η απώλεια βάρους υπερβαίνει το 30-40% του κανονικού βάρους του ασθενούς, μπορεί να οδηγήσει στο θάνατο (Tisdale et al,2002). Έχει επίσης υπολογιστεί ότι η καρκινική καχεξία ευθύνεται για το 20% των θανάτων από κακοήθεια (Skipworth et al, 2007).

3.2.2 Παθοφυσιολογία καρκινικής καχεξίας

Οι βασικοί παράγοντες που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία του συνδρόμου της καρκινικής καχεξίας είναι η συστηματική φλεγμονή και οι διάφορες μεταβολικές διαταραχές. Το αρνητικό πρωτεϊνικό και ενεργειακό ισοζύγιο λόγω χαμηλής ενεργειακής πρόσληψης σε συνδυασμό με τον διαταραγμένο μεταβολισμό είναι τα βασικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου καρκινικής καχεξίας. Η χαμηλή ενεργειακή πρόσληψη οφείλεται σε μειωμένη πρόσληψη τροφής και δυσασπορρόφηση θρεπτικών συστατικών. Η μειωμένη πρόσληψη τροφής οφείλεται:

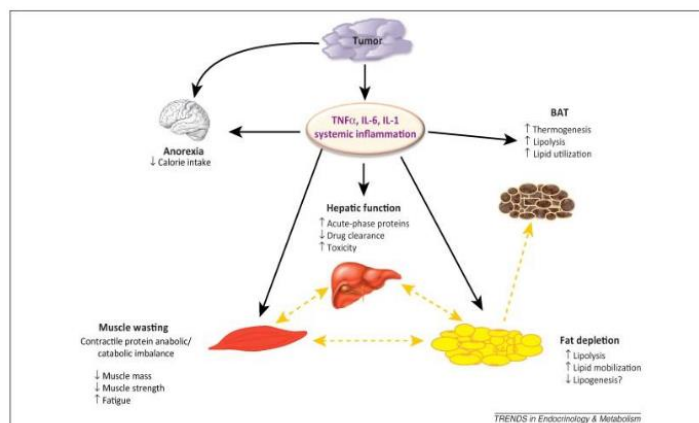
- α) στη θέση του όγκου (μηχανική απόφραξη του γαστρεντερικού συστήματος),
- β) στο είδος της θεραπείας με τα συνοδά συμπτώματα όπως καταστροφή γευστικών καλύκων και οσφρητικών κυττάρων, πόνο, ανορεξία, ναυτία, έμετοι, ξηροστομία και στοματίτιδα, και
- γ) στην ψυχολογική κατάσταση του ασθενούς (κατάθλιψη- μείωση επιθυμίας).

Η δυσασπορρόφηση θρεπτικών συστατικών αποτελεί ένα μείζον πρόβλημα ιδιαίτερα σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργικές επεμβάσεις και άλλου είδους θεραπείες (μερική ή ολική απόφραξη εντέρου, καταστροφή βλεννογόνου γαστρεντερικού σωλήνα από θεραπεία και αλλαγή στην εντερική χλωρίδα.

Η συστηματική φλεγμονή έχει σαν αποτέλεσμα την ανορεξία, την κόπωση, την αλλαγή διάθεσης, τη μείωση μυϊκής μάζας, τη μείωση σωματικού βάρους και γενικότερα την επιδείνωση της υγείας του ασθενούς. Η παρουσία συστηματικής φλεγμονής επιβεβαιώνεται με τα αυξημένα επίπεδα (CRP>10mg/l) (C-αντιδρώσα πρωτεΐνη) και σχετίζεται με μειωμένη επιβίωση στους ασθενείς με καρκινική καχεξία (Falconer et al, 1995). Η φλεγμονώδης απάντηση σχετίζεται με την παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου, οι οποίες προάγουν την παραγωγή κυτοκινών (Costelli et al,2009).Ως απάντηση του οργανισμού στη διήθηση λευκοκυττάρων, στο περιβάλλον του όγκου παράγονται φλεγμονώδεις κυτοκίνες, όπως η ιντερλεκίνη-6 (IL-6), η ιντερλεκίνη-1 (IL-1), ο παράγοντας νέκρωσης όγκου-α (TNF-α) και η ιντερφερόνη-γ (INF-γ), που οδηγούν σε αυξημένη ηπατική σύνθεση και ανορεξία(Mantovani et al,2008; Skipworth et al,2017). Ακολουθεί πρωτεϊνοενεργειακή δυσθρεψία, αύξηση λιπόλυσης και καταβολισμού των λιπιδίων με αποτέλεσμα τη μείωση των σκελετικών μυών, της μυϊκής μάζας και δύναμης και κατ' επέκταση την εγκατάσταση της κούρασης (Σχήμα 3.2).Υπάρχουν πρόσφατες μελέτες που έχουν συσχέτιση τη συμμετοχή του μικρο-RNA σε ένα μεγάλο αριθμό βιολογικών διεργασιών στις οποίες εντάσσεται και η καχεξία. Το μικρο-RNA είναι ένα μη κωδικοποιημένο RNA 22 νουκλεοτιδίων, που έχει σχέση με τον καρκίνο και

είναι ένας βασικός ρυθμιστής της διαδικασίας της καχεξίας (Μάργαρη & Αλικάρη, 2009).

Σχήμα 3.2: Ορόλος της συστηματικής φλεγμονής λόγω καρκινικής καχεξίας, μέσω μεταβολικών μονοπατιών και η επίδραση της στα όργανα (Ανατύπωση από: Tomogoshi, et al, Cancer Cachexia Mechanic M and Treatment World, Gastroin test Oncol 2015.7 (4):17-29)



3.2.3 Διαγνωστικά κριτήρια και στάδια καρκινικής καχεξίας

Η διάγνωση της καρκινικής καχεξίας βασίζεται σε κριτήρια που προτάθηκαν από τον Fearon και τους συνεργάτες του και προτείνονται και από το Ευρωπαϊκό Κέντρο Έρευνας για την ανακουφιστική φροντίδα. Τα κριτήρια είναι τα ακόλουθα:

- Η απώλεια βάρους >5% στους τελευταίους 6 μήνες (σε συνδυασμό με απουσία πείνας).
- Ο Δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) <20kg/m² (στο κριτήριο αυτό συγκαταλέγεται κάθε βαθμός απώλειας βάρους >2%).
- Ο δείκτης απώλειας μυοσκελετικών μυών (όπως εμφανίζεται και στη σαρκοπενία) σε άντρες <7,26 kg/m² και σε γυναίκες <5,45 kg/m² καθώς και κάθε απώλεια > 2% σε βάρος (Fearon et al, 2013).

Το σύστημα ταξινόμησης του συνδρόμου της καρκινικής καχεξίας περιγράφεται στον πίνακα 3.1.

Πίνακας 3.1: Σύστημα ταξινόμησης καρκινικής καχεξίας (Dew et al, 2017)

Βαθμολόγηση	ΔΜΣ(kg/m ²)	Απώλεια Σ.Β.	Μέση επιβίωση σε μήνες
Βαθμός 0	≤25	Σταθερό	29
Βαθμός 1	20 έως 25	≥2,4%	14,6
	≤28	2,5% έως 6%	
Βαθμός 2	20 έως 28	2,5% έως 6%	10,8
	≤28	6% έως 11%	
Βαθμός 3	≤20	<6%	7,6
	20 έως 28	6% έως 11%	
	22 έως >28	11% έως 15%	
	≤28	>15%	
Βαθμός 4	≤20	Σταθερό ή απώλεια 6%- 11%	4,3
	≤22	11% έως 15%	
	≤28	>15%	
	≤28	>15%	

Η καρκινική καχεξία κατηγοριοποιείται σε μια σειρά τριών σταδίων μεγάλης κλινικής σημασίας (Evans et al,2008)

1^ο στάδιο → προκαχεξία (precachexia)

2^ο στάδιο → καχεξία (cachexia)

3^ο στάδιο → καχεξία τελικού σταδίου (Refractory Cachexia)

Για να φτάσει ένας ασθενής στο τελικό στάδιο της καχεξίας δεν είναι απαραίτητο να περάσει από τα προηγούμενα δυο στάδια. Η εξέλιξη της καχεξίας από το στάδιο προκαχεξίας στο στάδιο της ανθεκτικής καχεξίας εξαρτάται από ορισμένους παράγοντες. Οι παράγοντες αυτοί είναι οι ακόλουθοι:

- Τύπος και στάδιο καρκίνου.
- Παρουσία συστηματικής φλεγμονής.
- Χαμηλή πρόσληψη τροφής.
- Μειωμένη απόκριση στη θεραπεία (Μάργαρη & Αλικάρη, 2009).

3.2.4 Συνέπειες συνδρόμου καρκινικής καχεξίας

Η εμφάνιση της καχεξίας σε ασθενείς με κακοήθεια επηρεάζει αρνητικά το προσδόκιμο και την ποιότητα ζωής των ασθενών και μειώνει την ανταπόκριση στη θεραπεία και την επιβίωση (Mazzata et al, 2009; Ross et al,2004). Η καρκινική καχεξία έχει άμεσο αντίκτυπο στην αυτοεικόνα, αυτοεκτίμηση, στις προσωπικές-κοινωνικές σχέσεις και στη σεξουαλικότητα των ατόμων. Η ανοσοκαταστολή και η διαταραγμένη λειτουργικότητα των T-λεμφοκυττάρων κάνουν τους ασθενείς περισσότερο επιρρεπείς στις λοιμώξεις (Langer et al,2001). Παρατηρείται μειωμένη λειτουργικότητα και κινητικότητα των λείων μυών τόσο στο κυκλοφορικό όσο και στο αναπνευστικό σύστημα, με αποτέλεσμα ο ασθενής να βιώνει συμπτώματα όπως πόνος, μυϊκή εξάντληση, κόπωση καθώς η καρκινική καχεξία εξελίσσεται (Caissie et al,2011).

Η καρκινική καχεξία δημιουργεί αυξημένο κόστος ενδονοσοκομειακής φροντίδας λόγω των επαναλαμβανόμενων εισαγωγών και της διατροφικής υποστήριξης των ασθενών. Επιδρά αρνητικά στις χειρουργικές επεμβάσεις και στην ανταπόκριση της θεραπείας, με αποτέλεσμα την κακή έκβαση της νόσου. Η παρεντερική σίτιση (αν χορηγηθεί σε ασθενείς τελικού σταδίου) είναι ένας επιπλέον οικονομικός-επιβαρυντικός παράγοντας (Huhman et al, 2005).

Οι ψυχολογικές επιπτώσεις είναι μεγάλες τόσο στους ασθενείς όσο και στο οικογενειακό τους περιβάλλον (Mc Clement et al,2005). Η ψυχολογική πίεση και το στρες εμφανίζονται σε ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών (Strasser et al,2007). Συναισθήματα όπως θλίψη, θυμός, φόβος, άγχος, απογοήτευση, δυσαρέσκεια, εμφανίζονται επίσης σε αρκετούς ασθενείς (Μάργαρη & Αλικάρη, 2019).

Συμπερασματικά, αξίζει να σημειωθεί ότι οι ασθενείς με καρκίνο θα πρέπει να βρίσκονται σε μια κατάσταση ικανοποιητικής θρέψης προκειμένου να πετύχουν καλύτερη έκβαση της νόσου και κατ'επέκταση τη βέλτιστη δυνατή ποιότητα ζωής.

3.3 Αξιολόγηση της θρέψης των ογκολογικών ασθενών

3.3.1 Διατροφική αξιολόγηση ογκολογικών ασθενών

Σκοπός της εκτίμησης της θρέψης είναι να επιβεβαιώσει την παρουσία, την έκταση, το βαθμό της σοβαρότητας και το είδος του υποσιτισμού, προκειμένου να καθοριστούν οι διατροφικές ανάγκες του ασθενούς και να τεκμηριωθεί η διατροφική υποστήριξη που απαιτείται. Η εκτίμηση της θρέψης πρέπει να καθορίζει με ακρίβεια τη διατροφική κατάσταση του ασθενούς. Κατά τη διαδικασία ανίχνευσης του διατροφικού κινδύνου συλλέγονται στοιχεία του διατροφικού προφίλ του ασθενούς και αξιολογούνται με στόχο τη βελτίωση του διατροφικού σχήματος, με απώτερο σκοπό την αντιμετώπιση της υποθρεψίας.

Η διατροφική αξιολόγηση περιλαμβάνει την κλινική, ψυχολογική, διατροφική, ανθρωπομετρική αξιολόγηση, τις εργαστηριακές εξετάσεις (βιοχημικές-αιματολογικές) (Davies, 2005) και τον προσδιορισμό του διατροφικού κινδύνου με τη χρήση έγκυρων εργαλείων διατροφικής αξιολόγησης (Digant et al,2011). Η αξιολόγηση των παραπάνω παραμέτρων μπορεί να οδηγήσει όχι μόνο σε βελτίωση της κατάστασης της θρέψης, της αποτελεσματικότητας της θεραπείας, αλλά και κατ' επέκταση στην προαγωγή της υγείας των ασθενών.

3.3.2 Ανθρωπομετρικές παράμετροι

Η ανθρωπομετρική αξιολόγηση περιλαμβάνει την εκτίμηση του βάρους, ύψους, Δ.Μ.Σ., τη μεταβολή στο σωματικό βάρος, την περιφέρεια μέσου μυός βραχίονα (για την εκτίμηση μυϊκής μάζας), το πάχος δερματικής πτυχής τρικέφαλου (για εκτίμηση λιπώδους μάζας), τη βιοηλεκτρική εμπέδηση και την αξονική τομογραφία. Οι ανθρωπομετρικές μετρήσεις πολλές φορές στερούνται αξιοπιστίας και δεν παρέχουν πληροφορίες σχετικά με τα θρεπτικά συστατικά που είναι αναγκαία για τον οργανισμό (Inui,2002).

Εκτίμηση βάρους- ύψους: Το βάρος και το ύψος είναι μη επεμβατικές ανθρωπομετρήσεις, λιγότερο χρήσιμες και ιδιαίτερα σε ασθενείς με κατακράτηση υγρών και κλινήρεις (Santarpia et al,2012; Frisancho, 2011).

Δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) ή BodymassIndex (B.M.I.): Είναι ο πιο γνωστός δείκτης αξιολόγησης σωματικού βάρους. Ο υπολογισμός του ΔΜΣ γίνεται από τον υπολογισμό του βάρους (κιλά) προς το ύψος (μέτρα) στο τετράγωνο ($\Delta\text{M}\Sigma = \text{Βάρος} / \text{ύψος}^2$)

Ο ΔΜΣ δεν είναι ευαίσθητος δείκτης για την εκτίμηση της διατροφικής κατάστασης των ογκολογικών ασθενών, γιατί μπορεί να δώσει ψευδή αποτελέσματα λόγω οιδήματος και ασκίτη και συνύπαρξης σαρκοπενίας- παχυσαρκίας (Ton et al,2009). Ο δείκτης αυτός δεν περιέχει πληροφορίες για τη σύσταση του σώματος γι' αυτό δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνος του για την ανίχνευση υποσιτισμού, αλλά πάντα σε συνδυασμό με άλλες ανθρωπομετρήσεις. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι ο ΔΜΣ δεν συνυπολογίζει τη μείωση στη λήψη τροφής ή στις μεταβολές στο βάρος που ουσιαστικά αναλογούν σε κυτταρική μάζα. Ανεξάρτητα από την παρουσία όγκου υπάρχει τεράστια διακύμανση στη σύσταση του σώματος, τόσο στους

υπέρβαρους, όσο και στους παχύσαρκους ασθενείς. Στους παχύσαρκους ασθενείς προχωρημένου σταδίου με ΔΜΣ>30kg/m², ο υψηλός ΔΜΣ αποτελεί ένα κακό προγνωστικό δείκτη σε διάφορους τύπους καρκίνου π.χ. καρκίνος μαστού (Dalton,2013).Η ταξινόμηση του Δ.Μ.Σ. σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO) φαίνεται στον πίνακα 3.2.

Πίνακας 3.2:Ταξινόμηση του ΔΜΣ (WHO,2000,2004)

Ταξινόμηση	ΔΜΣ (kg/m ²)	Επιπλέον όρια	Κίνδυνος συνοσηρότητας
Ελλιποβαρής	<18,5	-	Χαμηλός
Σοβαρά ελλιποβαρής	<16	-	Χαμηλός
Μέτρια ελλιποβαρής	16-16,99	-	Χαμηλός
Ελαφρώς ελλιποβαρής	17-18,49	-	Χαμηλός
Φυσιολογικός	18,5-24,99	18,50-20,99	Χαμηλός
		23-24,99	
Υπέρβαρος	25-29,99	25-27,49	Μέτριος
		27,5-29,99	
Παχυσαρκία 1 ^{ου} βαθμού	30-34,9	30-32,49	Αυξημένος
		32,5-34,99	
Παχυσαρκία 2 ^{ου} βαθμού	35,99-39,9	35-37,49	Πολύ αυξημένος
		37,5-39,99	
Παχυσαρκία 3 ^{ου} βαθμού	>40	-	Πάρα πολύ αυξημένος
Υπερνοσογόνο παχυσαρκία	>60	-	Υπερβολικά αυξημένος

Μεταβολή σωματικού βάρους: Η ακούσια απώλεια βάρους είναι συχνό φαινόμενο σε ασθενείς με καρκίνο και συνήθως αποτελεί το πρώτο σύμπτωμα προσέλευσης στον γιατρό. Θεωρείται ότι η αξιολόγησή της είναι πιο σημαντική από το ΔΜΣ για την ανίχνευση του υποσιτισμού και αποτελεί ένδειξη μη επαρκούς κάλυψης των διατροφικών αναγκών. Η εξίσωση που μας δίνει την ποσοστιαία (%) απώλεια βάρους είναι: (Bozzetti et al,2009).

$$\% \text{ απώλεια βάρους}(\%ΑΠ) = (\text{Απώλεια βάρους} / \text{αρχικό ή σύνηθες βάρος}) \times 100$$

Η απώλεια βάρους ταξινομείται σε ήπια: απώλεια βάρους 5%, μέτρια: απώλεια βάρους 5-10% και σοβαρή: απώλεια βάρους >10%.

Μέτρηση περιφέρειας μέσου βραχίονα και πάχος δερματικής πτυχής τρικεφάλου:

Η μέτρηση της περιφέρειας μέσου βραχίονα (MUAC) πραγματοποιείται στο μέσο της απόστασης από το ακρώμιο στο ωλέκρανο(Frisancho, 2011). Η μέτρηση αντικατοπτρίζει το πάχος του σκελετικού μυός του υποδόριου λίπους καθώς και το πάχος του οστού στην περιοχή του μέσου βραχίονα. Η μέτρηση περιφέρειας μέσου βραχίονα δεν λαμβάνει υπόψη ούτε το πάχος του υποδόριου λίπους ούτε το πάχος του βραχιόνιου οστού, επομένως δεν έχουμε πληροφορίες για την αλλαγή της μυϊκής μάζας. Θεωρείται παρ' όλα αυτά αξιόπιστος δείκτης διατροφικής κατάστασης καθώς στον υπολογισμό της λαμβάνεται υπόψη και η μέτρηση δερματικής πτυχής του τρικέφαλου. Έτσι η μυϊκή περίμετρος στο μέσο βραχίονα (MAMC) δίνεται από την εξίσωση: $MAMC = A.C.(cm) - 3,14 \times TSF(cm)$, (όπου A.C.:

περίμετρος βραχίονα, TSF: δερματική πτυχή τρικέφαλου). Σημαντική επίσης θεωρείται η μέτρηση της περιμέτρου βραχίονα και της δερματοπτυχής τρικέφαλου, δεδομένου ότι επιτρέπει την παρακολούθηση των μεταβολών που συμβαίνουν στους καρκινοπαθείς (Davies,2005). Οι παραπάνω δείκτες συσχετίζονται με την υποθρεψία στους ογκολογικούς ασθενείς (Dalton,2013).

Δυναμομετρία δραγμού- χειροδυναμομέτρηση: Η δύναμη χειρολαβής είναι ένας εξαιρετικός προγνωστικός δείκτης για την εκτίμηση της μυϊκής κατάστασης. Υπάρχουν πολλές ενδείξεις ότι η δύναμη χειρολαβής συνδέεται με τη θρεπτική και λειτουργική κατάσταση, τη φλεγμονή και τη σύνθεση του σώματος. Ζητείται από τον ασθενή να κρατήσει το δυναμόμετρο και να ασκήσει τη μέγιστη δύναμη του. Η μέτρηση γίνεται τρεις φορές και καταγράφεται ο μέσος όρος των τιμών. Τιμές κάτω από 8,5% του φυσιολογικού είναι ενδεικτικές υποσιτισμού και πρέπει να παραπέμπονται για υποστηρικτική φροντίδα (Kilgour et al,2013)

Μέθοδος BIA (βιοηλεκτρική εμπέδηση): Η BIA είναι μια μη επεμβατική, εύκολη, εφαρμόσιμη, ασφαλή και πρακτική μέθοδος, όπου με βάση την αντίσταση του σώματος σε ορισμένες συχνότητες ηλεκτρικού ρεύματος μπορεί να υπολογισθεί η άλιπη αλλά και η λιπώδης μάζα του σώματος. Εκτιμάται η κατανομή των σωματικών υγρών στο ενδοκυττάριο αλλά και στο εξωκυττάριο χώρο και υπολογίζεται η γωνία φάσης (Bohm et al,2013). Η γωνία φάσης αποτελεί τον δείκτη της ακεραιότητας της κυτταρικής μεμβράνης, ενώ οι τιμές της αποτελούν έναν δείκτη μεμβρανικής λειτουργικότητας (Burbosa et al,2005). Χαμηλές τιμές της γωνίας φάσης υποδηλώνουν κυτταρικό θάνατο, ενώ υψηλότερες τιμές επάρκεια κυτταρικών μεμβρανών (Selberg et al,2002). Η γωνία φάσης είναι ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας στον ΜΜΚΠ (Gurta et al,2009). Είναι επίσης ένας ευαίσθητος δείκτης για τον υποσιτισμό (Gurta et al,2004).

Μέτρηση μυϊκής μάζας μέσω αξονικής τομογραφίας: Η μέτρηση μυϊκής μάζας μέσω αξονικής τομογραφίας αποτελεί μια πρωτοποριακή μέθοδο και πραγματοποιείται με τη χρήση λογισμικού. Χρησιμοποιείται για την ανίχνευση της σαρκοπενικής παχυσαρκίας, κατάσταση ιδιαίτερα κρίσιμη για τον ασθενή, η οποία συσχετίζεται με τη βραχύτερη επιβίωση.

3.3.3 Βιοχημικοί δείκτες

Για την αξιολόγηση της διατροφικής κατάστασης χρησιμοποιούνται βιοχημικοί δείκτες ικανοί να συσχετίσουν την κατάσταση θρέψης με την πρόγνωση των ασθενών με καρκίνο. Στην κατηγορία των βιοχημικών δεικτών συμπεριλαμβάνονται: η CRP (αντιδρώσα πρωτεΐνη), η αλβουμίνη, η λευκοματίνη, η λεπτίνη, ο αυξητικός παράγοντας IGF-I, ενώ ο προσδιορισμός του αιματοκρίτη και της αιμοσφαιρίνης κρίνεται απαραίτητος. Το μεγαλύτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η μέτρηση της CRP που είναι μια πρωτεΐνη οξείας φάσεως, παράγεται από το ήπαρ και αποτελεί δείκτη φλεγμονής και της αλβουμίνης (Gioulbasanis et al,2011). Οι τιμές της CRP σχετίζονται με αυξημένη σωματική κόπωση και μειωμένη λειτουργική ικανότητα σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο. Υψηλά επίπεδα της CRP αυξάνουν τον κίνδυνο

θανάτου κατά 22,8 φορές στους ασθενείς με καρκίνο άσχετα με το στάδιο της νόσου (Marsik et al,2008; McMillan,2008). Στους ογκολογικούς ασθενείς παρατηρείται αύξηση της CRP και της ιντερλευκίνης και μείωση των επιπέδων της αλβουμίνης ανεξάρτητα από τον τύπο του καρκίνου (Martin et al,2013). Η αλβουμίνη ορού χρησιμοποιείται συχνά για να αξιολογήσει την κατάσταση της θρέψης, όμως δεν αποτελεί αξιόπιστο προγνωστικό παράγοντα της θρεπτικής κατάστασης. Υποδηλώνει περισσότερο τη βαρύτητα της νόσου, παρά την παρουσία υποθρεψίας. Συχνά βρίσκεται σε φυσιολογικά επίπεδα σε άτομα με ψυχογενή ανορεξία, σε μια ομάδα ατόμων με υποσιτισμό. Οι τιμές της αλβουμίνης και της CRP ενσωματώνονται σε ένα προγνωστικό δείκτη, τον Glasgow Prognostic Score (GPS) που καθορίζεται ως εξής:

CRP>10 mg/l & υποαλβουμιναιμία<3,5g/l	}	2 βαθμοί
CRP>10 mg/l ή υποαλβουμιναιμία<3,5g/l	}	1 βαθμός
ΌΧΙ CRP>10 mg/l ή ΌΧΙ υποαλβουμιναιμία<3,5g/l	}	0 βαθμοί

Η βαθμολογία 1 φαίνεται πιο συχνά να οφείλεται στην αυξημένη CRP. Ο παραπάνω προγνωστικός δείκτης, ο οποίος είναι εύκολα μετρήσιμος, έχει αξία ανεξάρτητα από το στάδιο της νόσου (Forrest et al,2003). Τελευταία χρησιμοποιείται το MGPS το οποίο χρησιμοποιεί το CRP και την αλβουμίνη και δίνει έμφαση στην παρουσία φλεγμονής. Οι βιοδείκτες καρκινικής καχεξίας περιγράφονται στον πίνακα 3.3.

Πίνακας 3.3:Βιοδείκτες καρκινικής καχεξίας (Sadeghi et al,2018)

	Βιοδείκτες	Παρατηρηθείσα αλλαγή
Συστηματική φλεγμονή	C αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) IL-1A IL-1β IL-6 IFN-γ IL-8 TNP-α IL-10 Λευκωματίνη	Αύξηση Αύξηση Αύξηση Αύξηση Ασήμαντη διαφορά Αύξηση Αύξηση Αύξηση Μείωση
Ορμονική διαταραχή	<i>Γκρελίνη</i> (γαστρεντερικό πεπτίδιο με ορεξιόγόνες ιδιότητες) <i>Ομπεστατίνη</i> (γαστρεντερικό πεπτίδιο με ανορεξιόγόνες ιδιότητες) <i>Τεστοστερόνη</i>	Αύξηση, Ασήμαντη διαφορά, Μείωση Μείωση Μείωση

Παράγοντες που προέρχονται από λιπώδεις ουσίες	Λεπτίνη	Μικρή μείωση
Παράγοντες που προέρχονται από τον όγκο	Παράγοντας κινητοποίησης λιπιδίων (LMF) Παράγοντας που προκαλεί πρωτεόλυση (PIF)	Αύξηση που παρατηρείται στα ούρα Αύξηση που παρατηρείται στα ούρα

3.3.4 Εργαλεία ανίχνευσης διατροφικού κινδύνου και διατροφικής αξιολόγησης

Προκειμένου να εκτιμηθεί η κατάσταση θρέψης και η ανίχνευση διατροφικών κινδύνων των ασθενών χρησιμοποιούνται διάφορα διατροφικά εργαλεία, τα οποία είναι ακριβή, γρήγορα, απλά και η χρήση τους μπορεί να γίνει τόσο από τον νοσηλευτή, τον ιατρό όσο και από τον διαιτολόγο. Η διατροφική αξιολόγηση είναι μια σύντομη διαδικασία/εκτίμηση, επαναλαμβανόμενη σε τακτά χρονικά διαστήματα έτσι ώστε να γίνει γνωστή η ύπαρξη ή μη διατροφικού προβλήματος και να ακολουθήσει διατροφική παρέμβαση. Τα πιο σημαντικά εργαλεία ανίχνευσης διατροφικού κινδύνου, τα οποία εφαρμόζονται στους ογκολογικούς ασθενείς αναφέρονται στον πίνακα 3.4.:

Πίνακας 3.4:Εργαλεία ανίχνευσης διατροφικής αξιολόγησης

Subjective Global Assessment (SGA) (Ottery, 1994)	Βασίζεται στο ιατρικό ιστορικό και την υποκείμενη ιατρική εξέταση (απώλεια λίπους, μυϊκής μάζας, οίδημα) Κατηγοριοποιεί τους ασθενείς σε: α) καλή θρέψη, β) μέτρια δυσθρεψία, γ) σοβαρή δυσθρεψία. Έχει υψηλό βαθμό επαναληψιμότητας, όμως δεν ανιχνεύει μικρότερες μεταβολές στην κατάσταση της θρέψης
Patient Generated-Subjective Global Assessment (PG-SGA) (Baveretal, 2003; ASPEN, 2005).	Αποτελεί εξέλιξη του SGA και χρησιμοποιείται ειδικά για ασθενείς με καρκίνο. Στο ερωτηματολόγιο του SGA έγινε προσθήκη ερωτήσεων που αφορούν στην παρουσία διατροφικών συμπτωμάτων και απώλειας βάρους. Οι ερωτήσεις στο PG-SGA είναι κλειστού τύπου και οι ασθενείς μπορούν να απαντήσουν μόνοι τους σχετικά με το ιατρικό ιστορικό τους. Στη συνέχεια πραγματοποιείται η φυσική εξέταση από τον ειδικό (ιατρό ή διατροφολόγο). Το τελικό αποτέλεσμα προκύπτει με άθροισμα βαθμών (0-47 βαθμοί). Το πιο υψηλό σκορ σημαίνει κατάσταση υποθρεψίας. Το PG-SGA επιτρέπει γρήγορη ανίχνευση και σταδιοποίηση του υποσιτισμού σε ογκολογικούς ασθενείς
Malnutrition Screening Tool (MST) (Myhmann et al,2008)	Αξιόπιστο, εύκολο και γρήγορο εργαλείο εκτίμησης διατροφικού κινδύνου Το MST είναι κατάλληλο για ασθενείς που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπείες.
Nutritional Risk Screening (NRS 2002)	Είναι ένα εργαλείο ανίχνευσης διατροφικού κινδύνου που δημιουργήθηκε από την ASPEN το 2002 για τον έλεγχο και την αξιολόγηση νοσηλευόμενων ασθενών. Το ερωτηματολόγιο περιλαμβάνει 2 μέρη, την κατάσταση θρέψης και τη βαρύτητα της νόσου. Το τελικό άθροισμα έχει εύρος από 0-6, με την αύξηση του αριθμού να υποδηλώνει μεγαλύτερο κίνδυνο
Mini nutritional Assesmetn (MNA)	Πληροφορίες για το MNA δίνονται στο κεφάλαιο «Μεθοδολογία» (χρήση του οποίου έγινε στην παρούσα μελέτη).

Malnutrition Universal Screening Tool (MUST)	Αξιόπιστο εργαλείο διατροφικής αξιολόγησης το οποίο συστήνει η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Κλινικής Διατροφής και Μεταβολισμού (ESPEN). Χρησιμοποιείται σε νοσηλευόμενους και μη ασθενείς σε νοσοκομείο καθώς και κοινότητα.
Storage, Intake, Potential and Performance (SIPP)	Αποτελείται από 4 διαστάσεις: -Αποθήκευση (απώλεια βάρους, ελλείψεις σε θρεπτικά συστατικά), -πρόσληψη (συμπτώματα σε γασ/κό σύστημα), -δυνατότητα (κατατονική δραστηριότητα), -απόδοση ασθενή (αναφορικά με τη λήψη τροφής) (παράρτημα).

3.4 Εντερική σίτιση ασθενών με ΜΜΚΠ

Η τεχνητή διατροφή περιλαμβάνει την εντερική διατροφή όταν το πεπτικό σύστημα είναι λειτουργικό και την παρεντερική όταν το πεπτικό σύστημα δεν είναι λειτουργικό (Demoor et al,2009). Η εντερική σίτιση εφαρμόζεται σε ασθενείς όταν η σίτιση από το στόμα δεν είναι εφικτή λόγω παθολογικής ή χειρουργικής αιτίας. Στις περιπτώσεις αυτές ο ασθενής μπορεί να σιτισθεί είτε μέσω ρινογαστρικού σωλήνα (Levin) ή μέσω γαστροστομίας ή νησιδοστομίας ανάλογα με το σημείο του γαστρεντερικού σωλήνα που είναι λειτουργικό και προσπελάσιμο. Η εντερική σίτιση ενδείκνυται όταν παρατηρείται ανεπαρκής πρόσληψη τροφής (<60% των εκτιμώμενων ενεργειακών δαπανών) (Akbolat,2011).

Οι σημαντικότερες ενδείξεις εντερικής σίτισης είναι η δυσθρεψία, η ανορεξία, η δυσαπορρόφηση, οι αυξημένες διατροφικές ανάγκες, η οισοφαγική πάρεση και η γαστρική πάρεση. Οι σημαντικότερες αντενδείξεις εντερικής σίτισης είναι η εντερική απόφραξη, ο παραλυτικός ειλεός, η ναυτία-έμετος, η διάρροια, το συρίγγιο ανώτερου πεπτικού και η αιμορραγία από το ανώτερο πεπτικό. Η θρομβοπενία επίσης αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας κατά την φροντίδα του σωλήνα σίτισης.

Οι ασθενείς που ωφελούνται περισσότερο από την εντερική σίτιση είναι οι ασθενείς με Ca κεφαλής τραχήλου, οισοφάγου, στομάχου και παγκρέατος (Μάργαρη &Αλικάρη,2019).Τα βασικά πλεονεκτήματα της εντερικής σίτισης είναι ότι βοηθά τους ασθενείς να σταθεροποιήσουν το βάρος τους, να βελτιώσουν τη θρέψη τους και κατ' επέκταση την ποιότητα ζωής τους. Έχει επίσης χαμηλό κόστος, λιγότερες επιπλοκές και διατηρείται η δομή και η ακεραιότητα του εντερικού βλεννογόνου(Arend et al,2006).

Τα συμπληρώματα διατροφής είναι πλούσια σε θρεπτικά συστατικά, περιέχουν πρωτεΐνες, βιταμίνες, ιχνοστοιχεία, ανόργανα συστατικά και έχουν σκοπό να βελτιώσουν τις διατροφικές απαιτήσεις του ασθενούς και εν συνεχεία να βελτιώσουν τη συνολική κατάστασή του. Τα σκευάσματα αυτά αποτελούν πλήρη σίτιση όταν καλύπτονται οι διατροφικές ανάγκες του ασθενούς και μερική σίτιση όταν χρησιμοποιούνται απλά σαν συμπληρώματα διατροφής. Η κύρια ένδειξη χρήσης τους είναι ο ήπιος υποσιτισμός ή χρησιμοποιούνται σε περιπτώσεις που οι ασθενείς παρουσιάζουν βλεννογονίτιδα, ναυτία, εμετό ως επακόλουθο τόσο της νόσου, όσο και της θεραπείας τους. Τα παραπάνω σκευάσματα είναι έτοιμα προς

χρήση, σε μορφή σκόνης, κρέμας ή σε υγρή μορφή. Περιέχουν 1-1,5kcal/ml και η συγκέντρωση πρωτεϊνών είναι 4-10g/100ml.

3.5 Παρεντερική σίτιση ασθενών με ΜΜΚΠ

Η παρεντερική σίτιση ενδείκνυται σε ογκολογικούς ασθενείς στις περιπτώσεις που οι διατροφικές τους απαιτήσεις δεν καλύπτονται μέσω πεπτικού σωλήνα (Μάργαρη & Αλικάρη, 2019). Ενδείκνυται επίσης όταν η πρόσληψη τροφής από το στόμα και την εντερική οδό δεν είναι <500kcal/ημέρα και για >5 ημέρες, ή όταν η πρόσληψη τροφής από το στόμα και την εντερική οδό είναι <60% των ενεργειακών απαιτήσεων του ασθενούς για διάστημα >10-14 ημέρες. Η χορήγηση της παρεντερικής σίτισης γίνεται ενδοφλεβίως μέσω περιφερειακής ή κεντρικής φλέβας, περιστασιακά ή και σε συνεχή έγχυση μέσω ειδικής αντλίας σίτισης.

Τα σκευάσματα παρεντερικής σίτισης περιέχουν δεξτρόζη, λιπίδια, αμινοξέα, πολυβιταμίνες, ηλεκτρολύτες, ιχνοστοιχεία και νερό. Τα μακροθρεπτικά συστατικά περιλαμβάνουν τη δεξτρόζη, τα λιπίδια και τα αμινοξέα, όπως φαίνεται στον πίνακα 3.5.

Πίνακας 3.5: Μακροθρεπτικά συστατικά σε διαλύματα παρεντερικής διατροφής (Higashiguchi et al, 2016)

Ενέργεια kcal/g	Διαθεσιμότητα %	
Υδατάνθρακες	3,4	5-70
Αμινοξέα	4	3-20
Λιπίδια	9	10-30

Τα μικροθρεπτικά συστατικά περιλαμβάνουν βιταμίνες, ιχνοστοιχεία και ηλεκτρολύτες, όπως φαίνεται στον πίνακα 3.6. Οι ηλεκτρολύτες αυξομειώνονται καθημερινά σύμφωνα με τον εργαστηριακό έλεγχο του ασθενούς. Τα φάρμακα που μπορεί να προστεθούν στην παρεντερική διατροφή είναι η ινσουλίνη και η ηπαρίνη.

Πίνακας 3.6: Μικροθρεπτικά συστατικά σε διαλύματα παρεντερικής διατροφής (Higashiguchi et al, 2016; Arends et al, 2017)

Νάτριο	1-2mEq/kg
Κάλιο	1-2mEq/kg
Φώσφορος	20-40mMol/ημέρα
Ασβέστιο	10-15 MEq/ημέρα
Μαγνήσιο	8-20 mEq/ημέρα
Βιταμίνες	
A	3.300 IU
D	200IU
E	10IU
K	150mcg
Θειαμίνη	6mg
Ριβοφλαβίνη	3.6 mg
Νιασίνη	40mg
Πυροξιδίνη	6 mg
Βιοτίνη	60 mg
Ασκορβικό οξύ	200mg

Παντοθενικό οξύ	15mg
Ιχνοστοιχεία	
Χαλκός	0,3-0,5 mg
Μαγγάνιο	20-100 mcg
Σελήνιο	40-120 mcg
Χρώμιο	10-15 mg

Η συμβολή τόσο της εντερικής όσο και της παρεντερικής σίτισης είναι καθοριστική ιδιαίτερα σε ογκολογικούς ασθενείς με προβλήματα δυσθρεψίας. Συνοπτικά, ορισμένα σημαντικά στοιχεία που είναι απαραίτητα να γνωρίζει η διεπιστημονική ομάδα διατροφικής υποστήριξης παρουσιάζονται στον πίνακα 3.7.

Πίνακας 3.7: Σύγκριση εντερικής και παρεντερικής διατροφής

(Higashiguchi et al,2018)

	Εντερική διατροφή	Παρεντερική διατροφή
Ενδείξεις	-Λειτουργικός γαστρεντερικός σωλήνας -Μη ικανοποίηση διατροφικών αναγκών από το στόμα	-Δυσλειτουργία γαστρεντερικού σωλήνα -μη κανοποίηση διατροφικών αναγκών από το στόμα και/ή τον σωλήνα σίτισης -σοβαρή οισοφαγίτιδα, παγκρεατίτιδα, εντερίτιδα, ναυτία,έμετοι -εντερική απόφραξη - παραλυτικός ειλεός
Οφέλη	-λιγότερο επεμβατική -μειωμένο κόστος -λιγότερες λοιμώδεις επιπλοκές	- Για ασθενείς των οποίων οι διατροφικές ανάγκες δεν ικανοποιούνται από την εντερική οδό
Αντενδείξεις	-γαστρεντερική απόφραξη -περιτονίτιδα -αιμοδυναμική αστάθεια -θρομβοπενία -σοβαρή μυκητίαση, ρινίτιδα, οισοφαγίτιδα -εμμένουσα διάρροια/ έμετοι -μη επιθυμία του ασθενούς/οικογένειας	-λειτουργική απόφραξη γαστρεντερικού -μη ενδοφλέβια πρόσβαση - μη επιθυμία ασθενούς/ οικογένειας
Επιπλοκές	-διάρροια, έμετοι, ναυτία -παλινδρόμηση	-λοιμώδεις επιπλοκές -κόστος

Ο ρόλος των νοσηλευτών είναι σημαντικός καθώς περιλαμβάνει την ανίχνευση του διατροφικού κινδύνου των ασθενών, την εκπαίδευση και κατ' επέκταση την διεπιστημονική διατροφική φροντίδα (Μάργαρη &Αλικάρη,2019).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΕΤΑΡΤΟ

ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΜΗ ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

4.1 Ιστορική αναδρομή

Ο καρκίνος του πνεύμονα αποτελεί ένα παγκόσμιο πρόβλημα υγείας. Εξαιτίας της επίπτωσης και της κακής πρόγνωσης του επηρεάζει την ποιότητα ζωής των ασθενών που ανήκουν στην ομάδα αυτή. Οι πρώτες αναφορές για την ποιότητα ζωής γίνονται από τον αρχαίο φιλόσοφο Αριστοτέλη στην προσπάθεια του να επισημάνει τη σχέση ευτυχίας και καλής ζωής. Ο όρος ποιότητα ζωής εμφανίζεται για πρώτη φορά το 1977 σε 15 αναφορές στον Index Medicus (Tishelman et al,2000). Ο ΠΟΥ το 1947 έδωσε τον πρώτο ορισμό για την ποιότητα ζωής και μόλις το 1978 έκανε γνωστή τη σχέση ποιότητας ζωής και σωματικής φροντίδας. Τη δεκαετία του '80 η ποιότητα ζωής ως έννοια είναι γνωστή στους επαγγελματίες υγείας και περιλαμβάνεται στις κλινικές δοκιμές (Tishelman et al,2000). Το 1985 ο Αμερικανικός Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων περιέγραψε την ποιότητα ζωής ως σημαντικό κριτήριο για την αποτελεσματικότητα των κλινικών δοκιμών στην ογκολογία, αναθεωρώντας τις κλινικές οδηγίες για τα αντινεοπλασματικά σκευάσματα. Τα τελευταία χρόνια η αλματώδης πρόοδος της επιστήμης στον τομέα της υγείας συνέβαλε στην έγκαιρη διάγνωση και σταδιοποίηση της νόσου, αυξάνοντας το προσδόκιμο επιβίωσης και την ποιότητα ζωής των ασθενών, με αποτέλεσμα ο καρκίνος από ανίατη νόσο να μετατραπεί σε χρόνια. Ο καρκίνος ως χρόνια νόσος επηρεάζει συνολικά τη ζωή του ασθενούς και του περιβάλλοντός του. Το ενδιαφέρον των επιστημόνων υγείας έχει πλέον στραφεί στην εκτίμηση της ποιότητας ζωής των ασθενών με καρκίνο.

4.2 Ορισμοί της ποιότητας ζωής

Οι σημαντικότεροι ορισμοί της ΠΖ αναφέρονται στον πίνακα 4.1:

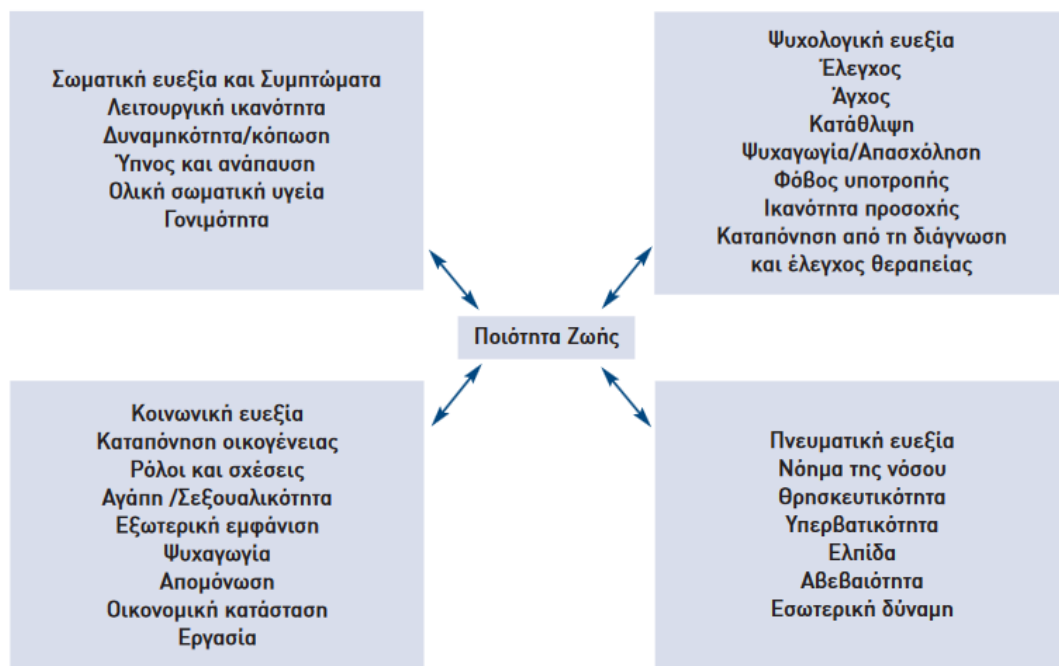
Πίνακας 4.1: Ενδεικτικοί ορισμοί ποιότητας ζωής

Dalkey& Rourke 1973	«...είναι το αίσθημα ευεξίας ενός ατόμου, η ικανοποίηση ή δυσαρέσκεια από τη ζωή, η ευτυχία ή η δυστυχία»
Cella& Cherin 1988	«...είναι η εκτίμηση του ασθενούς και η ικανοποίησή του από το παρόν επίπεδο λειτουργικότητας του σε σύγκριση με αυτό που ο ίδιος θεωρεί εφικτό ή ιδεατό»
Ferrans& Powers 1990	«...είναι η ικανοποίηση των αναγκών»
Ganz 1993	«...είναι η συνολική εικόνα από την εκτίμηση 1) της λειτουργικής κατάστασης, 2) τα συμπτώματα που σχετίζονται με τη νόσο και τη θεραπεία, 3) την ψυχολογική λειτουργικότητα, 4) την κοινωνική λειτουργικότητα, 5) την ικανοποίηση από την παρεχόμενη φροντίδα, 6) τα οικονομικά προβλήματα, 7) την επίδραση της ασθένειας στην εικόνα σώματος και τη σεξουαλική λειτουργία, 8) τα πνευματικά και υπαρξιακά ενδιαφέροντα»

ΠΟΥ 1996	...η υποκειμενική αντίληψη του ατόμου, που αφορά την κατάσταση της ζωής του στα πολιτισμικά πλαίσια και στα πλαίσια του συστήματος αξιών, εντός των οποίων ζει και σε σχέση με τις επιδιώξεις, προσδοκίες, πρότυπα, ενδιαφέροντα και στόχους που το άτομο αυτό θέτει».
----------	--

Η εκτίμηση της ΠΖ των ασθενών με καρκίνο έχει στόχο την καλύτερη κατανόηση της φυσικής εξέλιξης της νόσου και της φύσης της θεραπείας, τον έλεγχο της αποτελεσματικότητας της θεραπείας, τη σύγκριση του κόστους και του οφέλους μια θεραπείας. Για τον εννοιολογικό προσδιορισμό της ΠΖ χρησιμοποιείται στη νοσηλευτική κλινική πρακτική το μοντέλο των Farell, Padilla, Vemury & Rhiner, όπως φαίνεται στο σχήμα 4.1.

Σχήμα 4.1: Το μοντέλο ποιότητας ζωής ασθενών με καρκίνο των Farell B, Padilla G, Padilla G, Vemury S & Rhiner (Grand MM. & Rivera LM, 1998).



Σύμφωνα με το θεωρητικό μοντέλο της Ferraaans η ποιότητα ζωής περιλαμβάνει τέσσερα κύρια πεδία: υγεία και λειτουργικότητα, κοινωνικοοικονομικό, ψυχολογικό- πνευματικό και οικογενειακό. Στα παραπάνω πεδία ταξινομούνται 35 διαφορετικές διαστάσεις της ποιότητας ζωής.

4.3 Ποιότητα ζωής και NSCLC

Ο καρκίνος του πνεύμονα αποτελεί μια από τις πρώτες αιτίες θανάτου από κακοήγη νεόπλασμα (Jemal et al, 2005). Η πρόοδος της ασθένειας, η σοβαρότητα των συμπτωμάτων και οι παρενέργειες της θεραπείας μειώνουν σημαντικά την ΠΖ στους ασθενείς με μεταστατικό NSCLC (Horn et al, 2017). Ο NSCLC συνοδεύεται από

ένα εύρος συμπτωμάτων τα οποία σχετίζονται, τόσο με την έκταση της νόσου, όπως δύσπνοια, βήχας, αιμόπτυση όσο και με πιο γενικευμένα συμπτώματα όπως ανορεξία, κόπωση, απώλεια βάρους, με αποτέλεσμα πολλοί από τους ασθενείς να μη μπορούν να ανταποκριθούν με επιτυχία στον οικογενειακό και κοινωνικό τους ρόλο. Η νόσος αποτελεί ένα συνήθη λόγο εκνευρισμού, άγχους και κατάθλιψης. Σε μια μελέτη, όχι μόνο παρουσιάστηκε κατάθλιψη στο 1/3 όλων των ασθενών πριν την έναρξη της θεραπείας, αλλά διατηρήθηκε σε περισσότερο από τους μισούς από αυτούς. Οι επιστήμονες ανακάλυψαν ότι η λειτουργική βλάβη-αναπηρία είναι ο σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου που οδηγεί σε κατάθλιψη, ενώ άλλοι ανεξάρτητοι παράγοντες είναι η κόπωση, η βαρύτητα των συμπτωμάτων και η γενικότερη ικανότητα απόδοσης.

Οι ασθενείς με NSCLC βαθμολογούν τη λειτουργικότητά τους σε πέντε παραμέτρους: φυσική, ψυχολογική, διανοητική, κοινωνική κατάσταση και ρόλο στη ζωή (Polanski et al,2016). Η κόπωση και τα αναπνευστικά προβλήματα μειώνουν την ψυχολογική διάσταση της ποιότητας ζωής, ενώ τα προβλήματα ύπνου μειώνουν τη διανοητική λειτουργία. Η διαχείριση των συμπτωμάτων της νόσου μπορεί να βελτιώσει την ποιότητα ζωής των ασθενών. Οι ασθενείς με MMKP εμφανίζουν υψηλότερη συχνότητα υποσιτισμού σε προχωρημένα στάδια της νόσου. Ο υποσιτισμός είναι άμεσα συνδεδεμένος με χειρότερη ΠΖ, ιδιαίτερα όσον αφορά στις παραμέτρους, απώλεια όρεξης, ναυτία, δυσκοιλιότητα και κόπωση (Braun et al,2011). Η έγκαιρη εισαγωγή της εξατομικευμένης ανακουφιστικής φροντίδας είναι μια ενδεδειγμένη στρατηγική για τη βελτίωση της ΠΖ στους ασθενείς με καρκίνο πνεύμονα.

Ενθαρρυντικά είναι τα αποτελέσματα της μελέτης KEYNOTE-10, που παρουσιάστηκαν στο ετήσιο συνέδριο της ευρωπαϊκής εταιρείας κλινικής Ογκολογίας (ESMO,2016). Η συγκεκριμένη μελέτη συνέκρινε τη χορήγηση του Pembrolizumab σε ασθενείς με μεταστατικό MMKP που είχαν λάβει προηγουμένως χημειοθεραπεία με Taxotere. Η έκφραση του PDL1 ήταν καθοριστική. Από την αρχή της θεραπείας ως την 15^η εβδομάδα αξιολόγησης, οι ασθενείς που λάμβαναν Pembrolizumab (2mg/kg και 10mg/kg) κάθε 3 βδομάδες ανέφεραν βελτίωση καθώς και επιμήκυνση του χρόνου μέχρι την εμφάνιση επιδείνωσης λόγω των συμπτωμάτων, σε σχέση με τους ασθενείς που λάμβαναν Taxotere σε δόση 75mg/kg κάθε 3 βδομάδες. Εν συνεχεία παρατίθενται συνοπτικά τα αποτελέσματα της παραπάνω μελέτης στους πίνακες 4.2 και 4.3.

Πίνακας 4.2: Σύγκριση ποιότητας ζωής σε ασθενείς με MMKP (Μελέτη KEYNOTE-10)

	Ανοσοθεραπεία	Χημειοθεραπεία
Βελτιωμένη ποιότητα ζωής	NAI	OXI
Χειρότερη ποιότητα ζωής	31%	39%
Επιδείνωση ποιότητας ζωής	--	Σύντομα
Πρόοδος νόσου	Μικρότερη	Συντομότερη

Από μετανάλυση 8 τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών σε ασθενείς με ΜΜΚΠ (3 με Ορδίνιο, 3 με Pembrolizumab και 2 με Atezolizumab) συμμετείχαν 4.413 ασθενείς. Από αυτούς, οι 2.272 είχαν λάβει ανοσοθεραπεία και οι 2.141 είχαν λάβει ΧΜΘ. Οι παρενέργειες της ανοσοθεραπείας και χημειοθεραπείας σε ασθενείς με ΜΜΚΠ αναφέρονται στον πίνακα 4.3.

Πίνακας 4.3: Παρενέργειες ανοσοθεραπείας και χημειοθεραπείας σε ασθενείς με ΜΜΚΠ (Μελέτη KEYNOTE-10)

	Ανοσοθεραπεία	Χημειοθεραπεία
Κόπωση	18,75%	30,83%
Ναυτία	12,54%	25,69%
Δυσκοιλιότητα	6,34%	8,08%
Διάρροια	10,61%	19,85%
Νευροπάθεια	1,32%	6,31%
Αιματολογική τοξικότητα	-----	Αυξημένη

Οι παρενέργειες είναι σχετικά ελεγχόμενες και επιτρέπουν βελτιωμένη ΠΖ. Λαμβάνοντας υπόψη τη μεγάλη σημασία της ΠΖ σε ασθενείς ΜΜΚΠ, επιβάλλεται να υπάρχει ισορροπία μεταξύ παράτασης του χρόνου επιβίωσης και της βελτίωσης ΠΖ, ελαττώνοντας τα συμπτώματα που οφείλεται στο φορτίο της νόσου και της ανεπιθύμητης ενέργειας της θεραπείας. Η διατήρηση της ΠΖ, της ανεξαρτησίας και της ικανότητας εκτέλεσης φυσιολογικών λειτουργιών, εκτιμήθηκε ότι είναι τα τρία σημαντικότερα ζητήματα που αντιμετωπίζουν οι ασθενείς με ΜΜΚΠ.

4.4 Εργαλεία εκτίμησης της ποιότητας ζωής ασθενών με καρκίνο πνεύμονα

Μερικά από τα ευρέως χρησιμοποιούμενα ειδικά ερωτηματολόγια της ποιότητας ζωής έχουν εφαρμοστεί σε δείγματα ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα περιγράφονται στον ακόλουθο πίνακα 4.4.

Πίνακας 4.4: Ερωτηματολόγια εκτίμησης της ποιότητας ζωής ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα.

Ερωτηματολόγιο	Διαστάσεις της Π.Ζ.	Ερωτήσεις-απαντήσεις	Σχόλια	Στάθμιση σε ελληνικό πληθυσμό
EORTC Core Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30) (Aaronson et al,1993)	Οργανική, γνωστική, συναισθηματική, κοινωνική λειτουργικότητα, ρόλων, γενική αξιολόγηση, υποκλίμακες συμπτωμάτων.	30 ερωτήσεις κλίμακας Likert	Ευρεία χρήση Το ερωτηματολόγιο πυρήνας μπορεί να συνοδεύεται από ειδικό στη διάσταση ή το σύμπτωμα ερωτηματολόγιο. Υψηλά σκορ λειτουργικότητας αντιστοιχούν σε υψηλή εκτίμηση της ΠΖ. Υψηλά σκορ συμπτωμάτων αντιστοιχούν σε έντονη συμπτωματολογία.	Mistakidou et al,2001

EORTC European Organization of Research and Treatment of cancer-Lung cancer QLQ-LC13)	Συμπτώματα τελευταία εβδομάδα	13 ερωτήσεις κλίμακας Likert	Ευρεία χρήση. Υψηλά σκορ, συμπτωμάτων σε έντονη συμπτωματολογία, άρα μειωμένη ποιότητα ζωής.	Μεταφρασμένη αλλά απουσία συγκεκριμένης αναφοράς για τη στάθμισή της.
Functional Assessment Cancer Therapy General (FACT-G) (Cella,1993)	Σωματική, ψυχική, κοινωνική, οικογενειακή διάσταση, γενική αξιολόγηση.	27 ερωτήσεις κλίμακας Likert	Ευρεία χρήση Το ερωτηματολόγιο πυρήνας μπορεί να συνοδεύεται από ειδικό στη διάσταση ή το σύμπτωμα ερωτηματολόγιο. Υψηλά σκορ λειτουργικότητας αντιστοιχούν σε υψηλή εκτίμηση της ΠΖ.	Μεταφρασμένη αλλά απουσία συγκεκριμένης αναφοράς για τη στάθμισή της.
Functional Living Index-Cancer (FLIC) (Shipper,1984)	Σωματική, κοινωνική, ψυχική διάσταση, γενική υγεία.	22 ερωτήσεις κλίμακας Likert	Χρήσιμο για εξωτερικούς ασθενείς. Υψηλά σκορ αντιστοιχούν σε υψηλή εκτίμηση της ΠΖ.	Μεταφρασμένη αλλά απουσία συγκεκριμένης αναφοράς για τη στάθμισή της.

Επιπρόσθετα εργαλεία αξιολόγησης της ποιότητας ζωής ασθενών με καρκίνο πνεύμονος είναι:

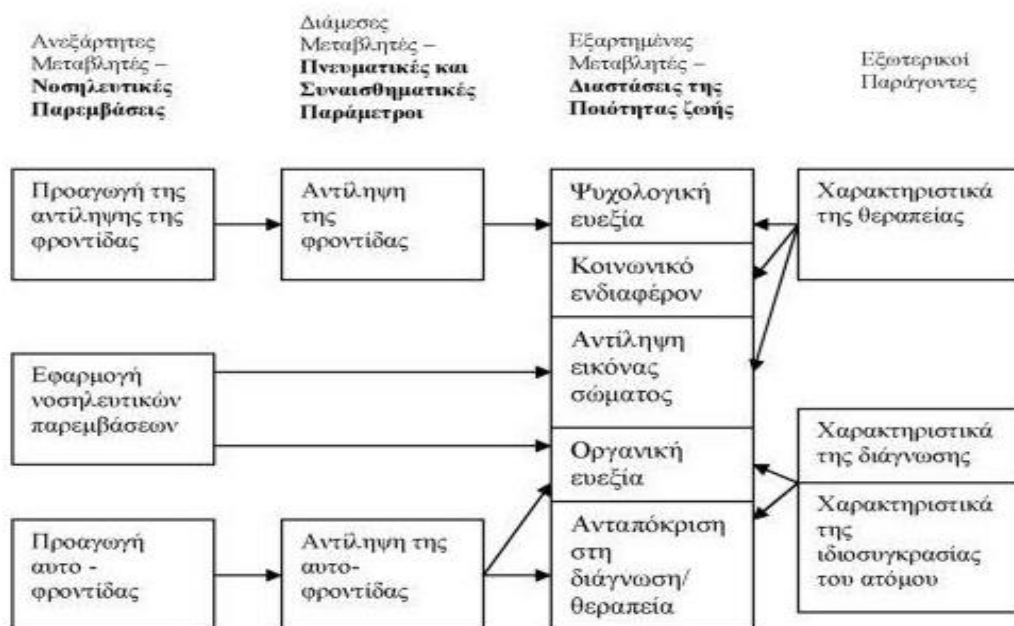
- Karnofsky index of Performance Status
- Southwest Oncology Group QLQ Questionnaire
- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)
- World Health Organization Performance Status Scale
- Lung Cancer System Symptoms Scale (LCSS)
- Hospice Anxiety and Depression Scale (HADS)
- Quality of life Index (QLI).

Τα παραπάνω εργαλεία δεν συμπληρώνονται από τον ίδιο τον ασθενή, αλλά από τον παρατηρητή, με αποτέλεσμα οι απαντήσεις να εκφράζουν τις αντιλήψεις του παρατηρητή για τη λειτουργικότητα του ασθενή (John,2003).

4.5 Ογκολογική νοσηλευτική και ποιότητα ζωής

Οι νοσηλευτές και ειδικότερα οι νοσηλευτές που ασχολούνται με την ογκολογική νοσηλευτική υπήρξαν πάντοτε πρωτοπόροι στο κομμάτι της αξιολόγησης της ποιότητας ζωής και της ανάδειξης των προβλημάτων των ασθενών, ενισχύοντας παράλληλα τις παρεμβάσεις τους για τη βελτίωση της ΠΖ. Νοσηλευτικές θεωρίες και θεωρητικά πλαίσια της ΠΖ δημιουργήθηκαν και εφαρμόστηκαν από πολύ νωρίς, λαμβάνοντας υπόψη ότι η υγεία και το άτομο είναι έννοιες πολυδιάστατες (Vallerand Hazard et al,1998). Η συσχέτιση των νοσηλευτικών παρεμβάσεων με την ΠΖ ασθενών με καρκίνο παρουσιάζεται στο σχήμα 4.2.

Σχήμα 4.2: θεωρητικό πλαίσιο της συσχέτισης των νοσηλευτικών παρεμβάσεων με την ποιότητα ζωής ασθενών με καρκίνο (Valler,Hazard et al, 1999).



Το παραπάνω θεωρητικό πλαίσιο αναφέρεται σε τέσσερα πεδία της ΠΖ: οργανικής, ψυχολογικής, κοινωνικής και πνευματικής ευεξίας και σε καθένα από αυτά τα πεδία ομαδοποιούνται οι διαστάσεις της ΠΖ, ανάλογα με τον πληθυσμό των ασθενών με καρκίνο στον οποίο αναφέρεται. Η εκτίμηση της ΠΖ των ασθενών με καρκίνο αποτελεί αντικείμενο τεράστιου ενδιαφέροντος για τους νοσηλευτές και ειδικότερα για τους ογκολογικούς νοσηλευτές αφού η έννοιά της ταυτίζεται με τους σκοπούς και τους στόχους της νοσηλευτικής επιστήμης, που είναι η προαγωγή της υγείας των ασθενών κατά τον βέλτιστο τρόπο.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΕΜΠΤΟ

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ

5.1 Σκοπός της έρευνας

Σκοπός της έρευνας της παρούσας διπλωματικής εργασίας ήταν η καταγραφή των διατροφικών συνηθειών και της ποιότητας ζωής ασθενών με μεταστατικό, μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα (ΜΜΚΠ) που υποβάλλονται σε ανοσοθεραπεία κατά την έναρξη της αγωγής, καθώς και τρεις μήνες μετά.

5.2 Ερευνητικά ερωτήματα

Τα βασικά ερευνητικά της ερωτήματα ήταν τα ακόλουθα:

- Ποιες είναι οι διατροφικές συνήθειες που αναφέρουν οι ασθενείς;
- Ποια είναι τα σημαντικότερα διατροφικά προβλήματα που αναφέρουν οι ασθενείς με την έναρξη της ανοσοθεραπείας και τρεις μήνες μετά;
- Ποια η συσχέτιση των κοινωνικο-δημογραφικών παραμέτρων με την κατάσταση θρέψης και ποιότητας ζωής;
- Σε τι βαθμό επηρεάζεται η θρέψη των ασθενών από την ανοσοθεραπεία;
- Σε τι βαθμό επηρεάζεται η ποιότητα ζωής τους από την ανοσοθεραπεία;

5.3 Είδος μελέτης - Ασθενείς

Για την ολοκλήρωση της έρευνας πραγματοποιήθηκε προοπτική μελέτη παρατήρησης το χρονικό διάστημα Ιούλιος 2018- Αύγουστος του 2019 στην Παθολογική Ογκολογική Κλινική (ΠΟΓΚ) και στο Τμήμα Ημερήσιας Νοσηλείας (ΤΗΝ) του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου Κρήτης. Συμπεριλήφθησαν 60 ασθενείς, οι οποίοι πληρούσαν τα ακόλουθα κριτήρια:

- Ιστολογική επιβεβαίωση προχωρημένου/μεταστατικού ΜΜΚΠ υπό ανοσοθεραπεία είτε σε πρώτη είτε σε επόμενη γραμμή θεραπείας, σύμφωνα με την συνήθη κλινική πρακτική.
- Ασθενείς που λάμβαναν ανοσοθεραπεία σύμφωνα με την καθιερωμένη κλινική πρακτική.
- Ηλικίας 18+ ετών.
- Δείκτης γενικής κατάστασης (κατά ECOG) 0-2.
- Ενυπόγραφη συναίνεση του ασθενούς.

Ως κριτήρια αποκλεισμού ορίστηκαν:

- Ενεργή, μη συσχετιζόμενη με την υποκείμενη νόσο ταυτόχρονη θεραπεία.
- Ενεργή λοίμωξη.

Στην πρώτη φάση δέχτηκαν και συμμετείχαν 60 ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια. Στη δεύτερη φάση, μετά την πάροδο 3 μηνών από την έναρξη της ανοσοθεραπείας, συμμετείχαν 31 ασθενείς (51,7%, πίνακας 6.1). Από τους υπόλοιπους 29 ασθενείς, οι 15 απεβίωσαν κατά το χρονικό διάστημα των τριών μηνών και οι 14 αρνήθηκαν τη συμμετοχή τους στη δεύτερη φάση της έρευνας.

5.4 Μέθοδοι συλλογής δεδομένων/Ερευνητικά εργαλεία

Για τη συλλογή των δεδομένων χρησιμοποιήθηκαν δυο ερωτηματολόγια, ενώ πληροφορίες αναζητήθηκαν και από τους ιατρικούς φακέλους των ασθενών. Τα δυο ερωτηματολόγια της μελέτης ήταν:

α. Το ερωτηματολόγιο *Αξιολόγησης Διατροφικής Κατάστασης (Mini Nutritional Assessment, MNA)* για την εκτίμηση των διατροφικών συνηθειών των ασθενών καθώς και της κατάστασης της θρέψης τους, κατά την έναρξη της ανοσοθεραπείας, καθώς και τρεις μήνες αργότερα. Το MNA αναπτύχθηκε από τον Guigoz σε συνεργασία με την Nestle Nutritional Corporation και σήμερα χρησιμοποιείται ευρέως στις ΗΠΑ και Ευρώπη. Περιλαμβάνει 18 ερωτήσεις, οι οποίες κατηγοριοποιούνται σε 4 παραμέτρους:

- Ανθρωπομετρική αξιολόγηση. Περιλαμβάνει δείκτη μάζας σώματος, περιφέρεια μεσοβραχίου, περίμετρο γαστροκνημιαίας και εκτίμηση της απώλειας βάρους τους 3 τελευταίους μήνες.
- Γενική αξιολόγηση. Περιλαμβάνει ερωτήσεις σχετικά με τη γενική κατάσταση του ασθενούς.
- Διατροφική αξιολόγηση. Περιλαμβάνει ερωτήματα σχετικά τις διατροφικές συνήθειες του ασθενούς.
- Αυτοαξιολόγηση. Περιλαμβάνει ερωτήματα σχετικά τον ασθενή (πως ο ασθενής αξιολογεί το πρόβλημα του).

Η κάθε ερώτηση από τις παραπάνω κατηγορίες αντιστοιχεί σε βαθμούς. Ακολουθεί μια συνολική εκτίμηση (μέγιστο 30 βαθμοί). Ο δείκτης βαθμολόγησης της θρέψης αξιολογείται ως εξής: 24+ ως καλή θρέψη, 17-23,5 ως επίφοβη κατάσταση και <17 ως κακή θρέψη.

β. Το γενικό ερωτηματολόγιο EORTC-QLQ-C30 έκδοση 3.0 (30 ερωτήσεις) για την εκτίμηση της ποιότητας ζωής των ασθενών και το ειδικό EORTC-QLQ-LC13 (13ερωτήσεις) για τους ασθενείς με καρκίνο πνεύμονα μετά την έναρξη της ανοσοθεραπείας, καθώς και τρεις μήνες μετά (Aaronsonetal, 1993; Fayers et al, 2001; Mystakidou et al, 2001). Το QLQ-C30 είναι ευρέως χρησιμοποιημένο, έγκυρο ερωτηματολόγιο στην Ευρώπη και την Αμερική σε κλινικές δοκιμές, αναδρομικές μελέτες και σε μελέτες επιπολασμού για την εκτίμηση της ποιότητας ζωής ασθενών με καρκίνο. Έχει μεταφραστεί και επικυρωθεί σε 81 γλώσσες μεταξύ των οποίων και η Ελληνική (Kyriaki et al, 2001).

Το EORTC-QLQ-C30 αποτελείται από 30 ερωτήσεις τύπου Likert, από τις οποίες οι 28 πρώτες βαθμολογούνται από 1 έως 4 και οι ερωτήσεις 29 και 30 από 1 έως 7. Το ερωτηματολόγιο σχηματίζει τις ακόλουθες συνιστώσες:

- α) την υποκλίμακα Ολική κατάσταση υγείας,
- β) πέντε υποκλίμακες της λειτουργικότητας (Φυσική, Ρόλων, Συναισθηματική, Γνωστική & Κοινωνική),

γ) εννιά υποκλίμακες Συμπτωματολογίας ή συμπτωμάτων (Κόπωση, Ναυτία – εμετός, Πόνος, Δύσπνοια (αν λαχάνιασαν), Αϋπνία, Απώλεια όρεξης, Δυσκοιλιότητα, Διάρροια & Οικονομικές δυσκολίες)

Το EORTC-QLQ-LC13 περιλαμβάνει δέκα υποκλίμακες συμπτωμάτων (από 13 ερωτήσεις) του καρκίνου πνεύμονα όπως: δύσπνοια (από βάδισμα, σκάλες, ηρεμία - 3 ερωτήσεις), βήχας (1 ερώτηση), αιμόπτυση (1 ερώτηση), πληγή στο στόμα (1 ερώτηση), δυσφαγία (1 ερώτηση), περιφερική νευροπάθεια (1 ερώτηση), αλωπεκία (1 ερώτηση), πόνος στο στήθος (1 ερώτηση), πόνος στο χέρι (1 ερώτηση), στον ώμο ή σε άλλα μέρη (1 ερώτηση).

Η βαθμολογία τους μετασχηματίζεται μέσω συνδυασμών γραμμικών παραγόντων σε βαθμολογία 0-100 όπου εκφράζει ανάλογα την ποιότητα ζωής ή τα συμπτώματα της νόσου. Έτσι υψηλές τιμές στη λειτουργικότητα και στην ολική κατάσταση υγείας δείχνουν υγιές επίπεδο λειτουργικότητας και ένα υψηλό επίπεδο ποιότητας ζωής αντίστοιχα. Αντίθετα, οι υψηλές τιμές στις υποκλίμακες των συμπτωμάτων δείχνουν υψηλότερη ένταση των προβλημάτων υγείας. Η συνολική διάρκεια συμπλήρωσης των ερωτηματολογίων απαίτησε περίπου 15 λεπτά.

5.5 Ηθική και δεοντολογία

Για την εκπόνηση της έρευνας τηρήθηκαν οι βασικές αρχές ηθικές και δεοντολογίας που ισχύουν για τις σχετικές έρευνες. Σε αυτές συμπεριελήφθησαν η έγκριση του πρωτοκόλλου από το οικείο εκπαιδευτικό ίδρυμα, η θετική εισήγηση του διευθυντή της παθολογικής κλινικής και στη συνέχεια η έγκρισή του από την επιστημονική επιτροπή του νοσοκομείου. Επίσης ίσχυσαν τα ακόλουθα: Η συμμετοχή των ασθενών ήταν εθελοντική αλλά απαραίτητη. Τα ερωτηματολόγια ήταν ανώνυμα και οι απαντήσεις απόλυτα εμπιστευτικές και μόνο τα μέλη της ερευνητικής ομάδας έχουν πρόσβαση σε αυτές. Οι απαντήσεις χρησιμοποιήθηκαν αποκλειστικά για ερευνητικούς σκοπούς και συγκεκριμένα έτυχαν ποσοτικής και ποιοτικής επεξεργασίας συνολικά. Καμία μεμονωμένη πληροφορία σχετικά με οποιοδήποτε νοσοκομείο ή φυσικό πρόσωπο δεν θα δημοσιευτεί, παρά μόνο τα αποτελέσματα της τελικής έρευνας. Το προσωπικό απόρρητο τηρήθηκε στο ακέραιο σε όλη τη διάρκεια της έρευνας αλλά και μετά το πέρας αυτής και δεσμεύει όλα τα μέλη της ερευνητικής ομάδας. Τέλος κάθε ασθενής μετά την αναλυτική ενημέρωση του και την αποσαφήνιση των αποριών του υπέγραψε έντυπο συγκατάθεσης συμμετοχής.

5.6 Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση έγινε με το στατιστικό πρόγραμμα SPSS 25.0. Υπολογίστηκαν κατανομές συχνοτήτων των περιγραφικών χαρακτηριστικών των ασθενών καθώς και των μέτρων θέσεως και διασποράς των κλιμάκων/ενοτήτων Αξιολόγησης Διατροφικής Κατάστασης (Mini Nutritional Assessment, MNA) και του

ερωτηματολογίου Ποιότητας Ζωής (QLQ-C30 & QLQ-LC13). Στον έλεγχο της αξιοπιστίας τους υπολογίστηκαν οι συντελεστές Cronbach's α . Ο έλεγχος διαφοράς της κλίμακας βαθμολογίας MNA & της QLQ-C30/-LC13 μεταξύ των δυο χρονικών φάσεων των τριών μηνών που εντάχθηκαν σε ανοσοθεραπεία, έγινε με την μη παραμετρική μέθοδο Wilcoxon. Μεταξύ των κατηγοριών του MNA ακολουθήθηκαν έλεγχοι περιθωριακής ομογένειας. Μεταξύ βασικών χαρακτηριστικών των συμμετεχόντων και των βαθμολογιών των κλιμάκων στις δυο φάσεις αλλά και μεταξύ της MNA με την QLQ-C30/LC13, εκτιμήθηκαν οι συντελεστές συσχέτισης κατά Spearman που απέδωσαν το βαθμό συσχέτισης αυτών των σχέσεων. Ως αποδεκτό επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε το 0,05.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΕΚΤΟ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

6.1 Γενικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων

Η πλειοψηφία των 60 συμμετεχόντων που εντάχθηκαν στην μελέτη (1^η φάση) ήταν άνδρες (75,0%) (πίνακας 6.1), η μέση ηλικία όλων ήταν 65,6 χρόνια ($\pm 10,3$), το 76,7% ήταν άνω των 60 ετών και το 43,3% ήταν υπέρβαροι/παχύσαρκοι. Απεβίωσαν κατά το χρονικό διάστημα επανελέγχου (στους τρεις μήνες από την ένταξη τους) το 25,0%, αρνήθηκαν να συνεχίσουν σε επανέλεγχο το 11,7%, και τελικά στη 2^η φάση συμμετείχαν 31 ασθενείς (51,7%).

Πίνακας 6.1 Περιγραφικά χαρακτηριστικά των 60 συμμετεχόντων ασθενών με καρκίνο πνεύμονα στην 1^η φάση της μελέτης.

		v	%
Φύλο	<i>άνδρες</i>	45	75,0
	<i>γυναίκες</i>	15	25,0
Ηλικία, χρόνια	<i>μέση τιμή \pm τυπ. αποκλ. (ελαχ., μεγ.)</i>	65,6 \pm 10,3 (40-80)	
	<i>έως 60 ετών</i>	14	23,3
	<i>>60</i>	46	76,7
Δείκτης Μάζας Σώματος, kg/m²	<i>μέση τιμή \pm τυπ. αποκλ. (ελαχ., μεγ.)</i>	24,1 \pm 3,7 (16,2-34,3)	
	<i>έως 18,5 (λιποβαρής)</i>	2	3,4
	<i>έως 24,99 (φυσιολογικό βάρος)</i>	32	53,3
	<i>25,0+ (υπέρβαροι, παχύσαρκοι)</i>	26	43,3
Έκβαση στη διάρκεια της μελέτης	<i>απεβίωσαν</i>	15	25,0
	<i>θεραπεία και άρνηση συμμετοχής στη 2^η φάση *</i>	7	11,7
	<i>πρόοδο νόσου και μη συμμετοχή στη 2^η φάση</i>	5	8,3
	<i>παραπομπή/ συνέχεια θεραπείας σε άλλο ίδρυμα και μη συμμετοχή στη 2^η φάση</i>	2	3,3
	<i>θεραπεία και συμμετοχή στη 2^η φάση</i>	31	51,7

* Η 2^η φάση αφορά την επανάληψη αξιολόγησης της θρέψης και ποιότητας ζωής 3 μήνες μετά την έναρξη ανοσοθεραπείας.

6.2 Θρέψη & Ποιότητα ζωής των ασθενών

Τα επίπεδα βαθμολογίας των κλιμάκων/ενοτήτων του ερωτηματολογίου «Αξιολόγηση Διατροφικής Κατάστασης - MNA» και του ερωτηματολογίου Ποιότητας Ζωής (ΠΖ) (QLQ-C30 & QLQ-LC13) των 60 ασθενών της μελέτης (1^η φάση), παρουσιάζονται στον **πίνακα 6.2**. Η αξιοπιστία τους διαπιστώθηκε από 0,692 έως 0,929 (αμφισβητήσιμη/questionable έως εξαιρετική/excellent). Οι βαθμολογίες τους που προέκυψαν από τη βαθμονόμηση που αποδίδεται σύμφωνα με τις

οδηγίες της κατασκευής τους, κυμαίνονται σε διάφορα επίπεδα εκφραζόμενες κατά αύξουσα διάταξη στο νόημα που καθορίζει η κάθε κλίμακα (αύξηση τιμών να υποδηλώνει σε μεγαλύτερο βαθμό το χαρακτηριστικό που αξιολογεί η κλίμακα).

Πίνακας 6.2. Βαθμολογία των κλιμάκων/ενοτήτων Αξιολόγησης Διατροφικής Κατάστασης (MNA) και των ερωτηματολογίων Ποιότητας Ζωής (QLQ-C30 & QLQ-LC13) των 60 ασθενών της μελέτης.

Κλίμακες	Μέση τιμή	τυπ. απόκλ.	Διάμεσος	Εύρος	Cronbach's α
Αξιολόγηση Διατροφικής Κατάστασης (MNA)	15,6	4,5	16,0	2-27	0,692
κακή (<17)	60,0% (n=36)				
επίφοβη (17-23,5)	38,3% (n=23)				
καλή (24+)	1,7% (n=1)				
Ποιότητα ζωής (QLQ-C30)					0,920
Λειτουργικότητα (υψηλότερη βαθμολογία δείχνει καλύτερη ποιότητα ζωής)					
Ολική κατάσταση υγείας	43,8	25,2	50,0	0-100	0,929
Φυσική	41,1	27,9	40,0	0-100	0,885
Ρόλων	34,2	36,1	33,3	0-100	0,910
Συναισθηματική	48,8	31,0	41,7	0-100	0,863
Γνωστική	57,8	37,3	66,7	0-100	0,797
Κοινωνική	46,7	34,7	33,3	0-100	0,852
Συμπτώματολογία (χαμηλότερη βαθμολογία δείχνει καλύτερη ποιότητα ζωής)					
Κόπωση	65,0	28,1	66,7	0-100	0,842
Ναυτία - εμετός	27,8	32,6	16,7	0-100	0,827
Πόνος	51,7	35,2	50,0	0-100	0,881
Δύσπνοια (λαχάνιασαν)	70,0	34,0	66,7	0-100	-
Αϋπνία	47,2	39,4	33,3	0-100	-
Απώλεια όρεξης	52,8	39,0	66,7	0-100	-
Δυσκοιλιότητα	45,0	40,2	33,3	0-100	-
Διάρροια	33,9	38,1	33,3	0-100	-
Οικονομικές δυσκολίες	54,4	38,3	66,7	0-100	-
Ποιότητα ζωής (QLQ-LC13)					
Συμπτώματολογία (χαμηλότερη βαθμολογία δείχνει καλύτερη ποιότητα ζωής)					0,883
Δύσπνοια (βάδισμα, σκάλες, ηρεμία)	45,6	31,9	38,9	0-100	-
Βήχας	46,7	32,0	33,3	0-100	-
Αιμόπτυση	23,9	36,9	0,0	0-100	-
Πληγή στο στόμα	26,7	34,6	0,0	0-100	-
Δυσφαγία	30,6	35,4	33,3	0-100	-
Περιφερική νευροπάθεια	38,9	36,4	33,3	0-100	-
Αλωπεκία	36,7	41,0	33,3	0-100	-
Πόνος στο στήθος	26,7	34,6	0,0	0-100	-
Πόνος στο χέρι ή στον ώμο	37,2	33,1	33,3	0-100	-
Πόνος σε άλλα μέρη	32,2	33,0	33,3	0-100	-

Μεταξύ άλλων, η MNA κατέδειξε μέση τιμή 15,6 με εύρος 2-27, όπου υψηλότερες τιμές καθορίζουν καλύτερη θρέψη. Σημειώνεται ότι το 60,0% των ασθενών εκτιμήθηκαν με κακή θρέψη και μόλις το 1,7% ως καλή. Επίσης, η *Ολική κατάσταση υγείας* από το QLQ-C30 κατέδειξε μέση τιμή 43,8 με το 50% των

ασθενών να έχει επίπεδα έως την τιμή 50,0. Τα υψηλότερα επίπεδα ποιότητας ζωής βρέθηκαν στη *Γνωστική λειτουργικότητα* (57,8) και τα χαμηλότερα σε αυτή των *Ρόλων* (34,2). Στα συμπτώματα της QLQ-C30 καλύτερη (χαμηλότερη βαθμολογία) βρέθηκε στη *Ναυτία-Εμετός* (27,0) και χειρότερη στη *Δύσπνοια* (70,0). Ανάλογα από την ειδική κλίμακα QLQ-LC13 για ασθενείς με καρκίνο πνεύμονα, καλύτερη (χαμηλότερη βαθμολογία) βρέθηκε στην *Αιμόπτυση* (23,9) και χειρότερη στο *Βήχας* (46,7).

Στον **πίνακα 6.3** παρουσιάζεται η σύγκριση βαθμολογίας των ενοτήτων του ερωτηματολογίου Αξιολόγησης Διατροφικής Κατάστασης στην έναρξη και 3 μήνες μετά την υποβολή σε ανοσοθεραπεία που είχαν οι 31 ασθενείς που συμμετείχαν και στις δύο φάσεις της μελέτης. Από τις 18 ενότητες, διαπιστώνεται από την έναρξη στους τρεις μήνες, σημαντική μεταβολή (βελτίωση) στη μέση βαθμολογία της πρότασης 2 «*Περίμετρος βραχίονα σε cm του ασθενούς*» (από 0,03 σε 0,19, $p=0,004$), στην 4 «*Απώλεια βάρους κατά τη διάρκεια των 3 τελευταίων μηνών*» (από 0,23 σε 1,77, $p<0,001$), στην 14 «*Μειώθηκε η πρόσληψη τροφής τους τελευταίους 3 μήνες λόγω μείωσης της όρεξης, λόγω διαταραχών πέψης, λόγω δυσκολίας, μάσησης ή κατάποσης;*» (από 0,90 σε 1,36, $p=0,008$) και στην 17 «*Αυτοαξιολόγηση της κατάστασης θρέψης του;*» (από 1,19 σε 1,58, $p=0,015$). Η συνολική Αξιολόγηση Διατροφικής Κατάστασης διαπιστώνεται επίσης από την έναρξη της ανοσοθεραπείας στους τρεις μήνες να βελτιώνεται σημαντικά, καθώς η μέση βαθμολογία της από 15,5 ανήλθε σε 19,3 ($p<0,001$).

Στον **πίνακα 6.3.1** δίνεται επίσης η σύγκριση της κατανομής των αποκρίσεων σε έξι ερωτήσεις αποκλειστικά διατροφικών συνηθειών του ερωτηματολογίου Αξιολόγησης Διατροφικής Κατάστασης στην έναρξη και 3 μήνες μετά την υποβολή σε ανοσοθεραπεία. Σημαντική διαφοροποίηση εκτιμήθηκε στην ερώτηση «*Μειώθηκε η πρόσληψη τροφής τους τελευταίους 3 μήνες λόγω μείωσης της όρεξης, λόγω διαταραχών πέψης, λόγω δυσκολίας, μάσησης ή κατάποσης;*», καθώς καμία μείωση είχε δηλώσει στην έναρξη το 16,1% και στους τρεις μήνες της ανοσοθεραπείας το 48,4% ($p=0,008$).

Πίνακας 6.3. Σύγκριση βαθμολογίας των ενοτήτων του ερωτηματολογίου Αξιολόγησης Διατροφικής Κατάστασης (MNA) στην έναρξη και 3 μήνες μετά την υποβολή σε ανοσοθεραπεία 31 ασθενών της μελέτης.

Ενότητες/ερωτήσεις	Ανοσοθεραπεία				
	Έναρξη		3 μήνες μετά		p-value
	Μέση τιμή	Διάμεσος	Μέση τιμή	Διάμεσος	
1. Δείκτης Μάζας Σώματος = βάρος σε κιλά / (ύψος σε m) ²	2,16	2,00	2,29	3,00	0,206
2. Περίμετρος βραχίονα σε cm του ασθενούς	0,03	0,00	0,19	0,00	0,004
3. Περίμετρος γαστροκνημίας σε cm του ασθενούς	0,19	0,00	0,29	0,00	0,317
4. Απώλεια βάρους κατά τη διάρκεια των 3 τελευταίων μηνών	0,23	0,00	1,77	3,00	<0,001
5. Ανεξάρτητη διαβίωση (όχι σε οίκο ευγηρίας ή κλινική ή νοσοκομείο)	0,55	1,00	0,52	1,00	0,739
6. Χρησιμοποιεί περισσότερα από 3 συνταγογραφούμενα φάρμακα την ημέρα	0,48	0,00	0,52	1,00	0,739
7. Έχει ο ασθενής υποστεί ψυχολογικό στρες ή οξύ νόσημα τους τελευταίους τρεις μήνες	1,16	2,00	1,29	2,00	0,414
8. Κινητικότητα;	1,45	2,00	1,39	1,00	0,713
9. Νευροψυχιατρικά νοσήματα;	1,45	2,00	1,65	2,00	0,222
10. Έλκη κατάκλισης;	0,87	1,00	0,87	1,00	-
11. Πόσα πλήρη γεύματα τρώει ο ασθενής καθημερινά;	1,19	1,00	1,39	1,00	0,134
12. Επιλεγμένοι δείκτες πρωτεϊνικής πρόσληψης	0,53	0,50	0,48	0,50	0,592
13. Καταναλώνει 2 ή περισσότερες μερίδες φρούτων ή λαχανικών καθημερινά	0,61	1,00	0,65	1,00	0,808
14. Μειώθηκε η πρόσληψη τροφής τους τελευταίους 3 μήνες λόγω μείωσης της όρεξης, λόγω διαταραχών πέψης, λόγω δυσκολίας, μάσησης ή κατάποσης;	0,90	1,00	1,36	1,00	0,008
15. Πόσα ποτήρια υγρών (νερό, χυμοί, καφέ, τσάι, γάλα) πίνει καθημερινά;	0,53	0,50	0,71	1,00	0,087
16. Τρόπος σίτισης	1,45	2,00	1,61	2,00	0,273
17. Αυτοαξιολόγηση της κατάστασης θρέψης του;	1,19	1,00	1,58	2,00	0,015
18. Σε σχέση με άλλα συνομήλικα άτομα πως εκτιμά την κατάσταση της υγείας του;	0,48	0,50	0,77	0,50	0,072
Αξιολόγηση Διατροφικής Κατάστασης (Mini NutritionalAssessment, MNA)	15,5	15,0	19,3	20,5	<0,001

Έλεγχος Wilcoxon: με έντονα είναι οι σημαντικά διαφοροποιημένες τιμές 3 μήνες μετά.

Πίνακας 6.3.1 Σύγκριση κατανομής αποκρίσεων σε έξι ερωτήσεις διατροφικών συνηθειών του ερωτηματολογίου Αξιολόγησης Διατροφικής Κατάστασης στην έναρξη και 3 μήνες μετά την υποβολή σε ανοσοθεραπεία 31 ασθενών της μελέτης.

Ερωτήσεις διατροφικής αξιολόγησης		Ανοσοθεραπεία		p-value
		Έναρξη	3 μήνες μετά	
		%		
11. Πόσα πλήρη γεύματα τρώει ο ασθενής καθημερινά;	<i>0 = 0-1 γεύμα</i>	19,4	9,7	0,134
	<i>1 = 2 γεύματα</i>	41,9	41,9	
	<i>2 = 3 γεύματα</i>	38,7	48,4	
12. Επιλεγμένοι δείκτες πρωτεϊνικής πρόσληψης	<i>0,0 = εάν είναι 0 ή 1 ναι</i>	25,8	32,3	0,564
	<i>0,5 = εάν 2 ναι</i>	41,9	38,7	
	<i>1,0 = εάν 3 ναι</i>	32,3	29,0	
13. Καταναλώνει 2 ή περισσότερες μερίδες φρούτων ή λαχανικών καθημερινά	<i>0 = όχι</i>	38,7	35,5	0,808
	<i>1 = ναι</i>	61,3	64,5	
14. Μειώθηκε η πρόσληψη τροφής τους τελευταίους 3 μήνες λόγω μείωσης της όρεξης, λόγω διαταραχών πέψης, λόγω δυσκολίας, μάσησης ή κατάποσης;	<i>0 = σοβαρή μείωση</i>	25,8	12,9	0,008
	<i>1 = μέτρια μείωση</i>	58,1	38,7	
	<i>2 = καμία μείωση</i>	16,1	48,4	
15. Πόσα ποτήρια υγρών (νερό, χυμοί, καφέ, τσάι, γάλα) πίνει καθημερινά;	<i>0,0 = <3 ποτήρια</i>	35,5	22,6	0,063
	<i>0,5 = 3 έως 5 ποτήρια</i>	22,6	12,9	
	<i>1,0 = >5 ποτήρια</i>	41,9	64,5	
16. Τρόπος σίτισης	<i>0 = αδυναμία σίτισης χωρίς βοήθεια</i>	16,1	6,5	0,275
	<i>1 = σιτίζεται μόνος του με σχετική δυσκολία</i>	22,6	25,8	
	<i>2 = σιτίζεται μόνος του χωρίς δυσκολία</i>	61,3	67,7	

Έλεγχος περιθωριακής ομογένειας: με έντονα είναι οι σημαντικά διαφοροποιήσιμες τιμές 3 μήνες μετά.

Ανάλογα με τον πίνακα 6.3, στον **πίνακα 6.4** παρουσιάζεται η σύγκριση βαθμολογίας των ενοτήτων των ερωτηματολογίων ΠΖ (QLQ-C30 & LC13) στην έναρξη και 3 μήνες μετά την υποβολή σε ανοσοθεραπεία που είχαν οι 31 ασθενείς που συμμετείχαν και στις δύο φάσεις της μελέτης. Από την ενότητα της *Λειτουργικότητας*, διαπιστώνεται από την έναρξη στους τρεις μήνες, σημαντική μεταβολή (βελτίωση) στη μέση βαθμολογία της *Ολικής κατάστασης υγείας* (48,4 σε 64,2, $p=0,004$), στη *Φυσική* (43,2 σε 59,4, $p=0,001$), στη *Ρόλων* (34,9 σε 51,1, $p=0,030$), στη *Συναισθηματική* (48,1 σε 65,1, $p=0,005$) και στην *Κοινωνική* (44,6 σε 68,8, $p<0,001$). Επίσης, στην ενότητα της Συμπτωματολογίας του QLQ-C30 και τα εννιά συμπτώματα που περιλαμβάνει η ενότητα φαίνεται να μειώνονται σημαντικά (μείωση έντασης συμπτωμάτων) στους τρεις μήνες της θεραπείας ($p\leq 0,05$). Αντίθετα, στη συμπτωματολογία του LC13, σημαντική βελτίωση (μείωση έντασης

συμπτωμάτων) επέρχεται μονάχα στη *Δύσπνοια*, την *Αλωπεκία* και τον *Πόνο σε άλλα μέρη* ($p<0,05$).

Πίνακας 6.4. Σύγκριση βαθμολογίας των κλιμάκων/ενοτήτων των ερωτηματολογίων Ποιότητας Ζωής (QLQ-C30 & LC13) στην έναρξη και 3 μήνες μετά την υποβολή σε ανοσοθεραπεία 31 ασθενών της μελέτης.

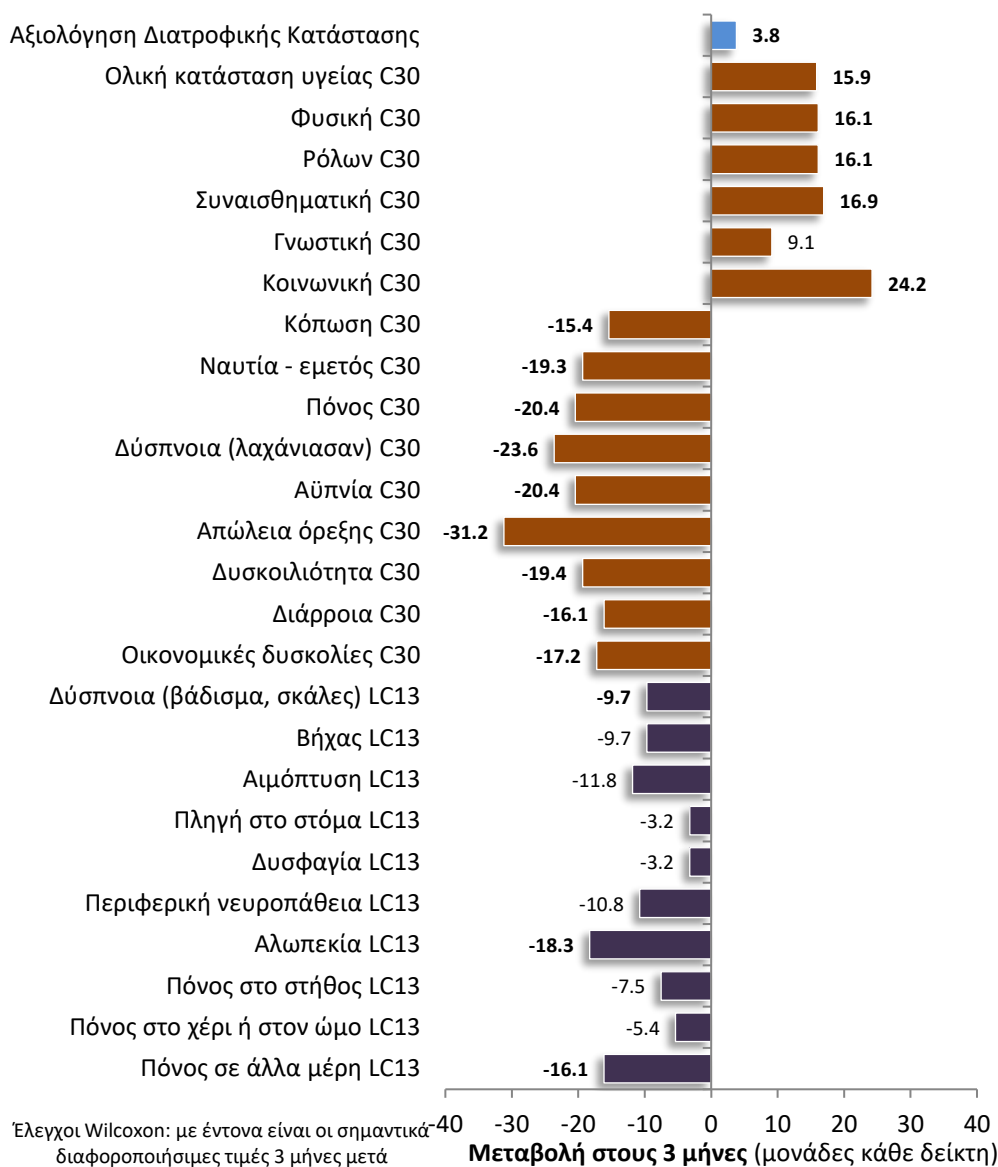
Κλίμακες		Ανοσοθεραπεία				p-value
		Έναρξη		3 μήνες μετά		
		Μέση τιμή	Διάμεσος	Μέση τιμή	Διάμεσος	
Ποιότητα ζωής (QLQ-C30)						
Λειτουργικότητα (υψηλότερη βαθμολογία δείχνει καλύτερη ποιότητα ζωής)	Ολική κατάσταση υγείας	48,4	50,0	64,2	66,7	0,004
	Φυσική	43,2	46,7	59,4	60,0	0,001
	Ρόλων	34,9	33,3	51,1	50,0	0,030
	Συναισθηματική	48,1	41,7	65,1	66,7	0,005
	Γνωστική	57,0	66,7	66,1	66,7	0,226
Συμπτωματολογία (χαμηλότερη βαθμολογία δείχνει καλύτερη ποιότητα ζωής)	Κοινωνική	44,6	33,3	68,8	66,7	<0,001
	Κόπωση	62,7	66,7	47,3	44,4	0,003
	Ναυτία - εμετός	32,8	33,3	13,4	0,0	0,007
	Πόνος	53,8	50,0	33,3	33,3	0,003
	Δύσπνοια(λαχάνιασαν)	71,0	66,7	47,3	33,3	0,002
Συμπτωματολογία από QLQ-LC13	Αϋπνία	53,8	66,7	33,3	33,3	0,005
	Απώλεια όρεξης	54,8	66,7	23,7	0,0	0,002
	Δυσκοιλιότητα	45,2	33,3	25,8	33,3	0,018
	Διάρροια	33,3	33,3	17,2	0,0	0,050
	Οικονομικές δυσκολίες	57,0	66,7	39,8	33,3	0,025
	Δύσπνοια (βάδισμα, σκάλες)	40,5	33,3	30,8	22,2	0,043
	Βήχας	44,1	33,3	34,4	33,3	0,115
	Αιμόπτυση	24,7	0,0	12,9	0,0	0,075
	Πληγή στο στόμα	26,9	33,3	23,7	0,0	0,697
	Δυσφαγία	25,8	33,3	22,6	0,0	0,536
Περιφερική νευροπάθεια	Αλωπεκία	41,9	33,3	23,7	0,0	0,047
	Πόνος στο στήθος	29,0	33,3	21,5	0,0	0,335
	Πόνος στο χέρι ή στον ώμο	38,7	33,3	33,3	33,3	0,520
	Πόνος σε άλλα μέρη	32,3	33,3	16,1	0,0	0,023

Έλεγχοι Wilcoxon: με έντονα είναι οι σημαντικά διαφοροποιήσιμες τιμές 3 μήνες μετά.

Οι παραπάνω μεταβολές στους τρεις μήνες θεραπείας απεικονίζονται γραφικά στο **σχήμα 6.1**, σε μονάδες των σχετικών κλιμάκων. Η κλίμακα MNA έχει σημαντική αύξηση λοιπόν 3,8 μονάδων (όπως φάνηκε και από τον πίνακα 3), δείχνοντας σημαντική βελτίωση στη Διατροφική αξιολόγηση των ασθενών στους τρεις μήνες ($p<0,001$). Στην ενότητα της *Λειτουργικότητας* της ποιότητας ζωής, η μεγαλύτερη μεταβολή συντελείται στην *Κοινωνική* (+24,2, $p<0,001$) και η μικρότερη στην *Γνωστική* (+9,1, $p>0,05$). Στην ενότητα της Συμπτωματολογίας του QLQ-C30, η μεγαλύτερη βελτίωση επέρχεται στην *Απώλεια όρεξης* με σημαντική μείωση του συμπτώματος (-31,2, $p=0,002$) και η μικρότερη βελτίωση στην *Κόπωση* (-15,4, $p=0,003$). Τέλος, στη ομάδα συμπτωμάτων του LC13, σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση με μείωση της έντασης των συμπτωμάτων επέρχεται στην *Αλωπεκία* (-

18,3, $p=0,047$) και η μικρότερη στην Πληγή στο στόμα και στη Δυσφαγία (-5,2, $p>0,05$).

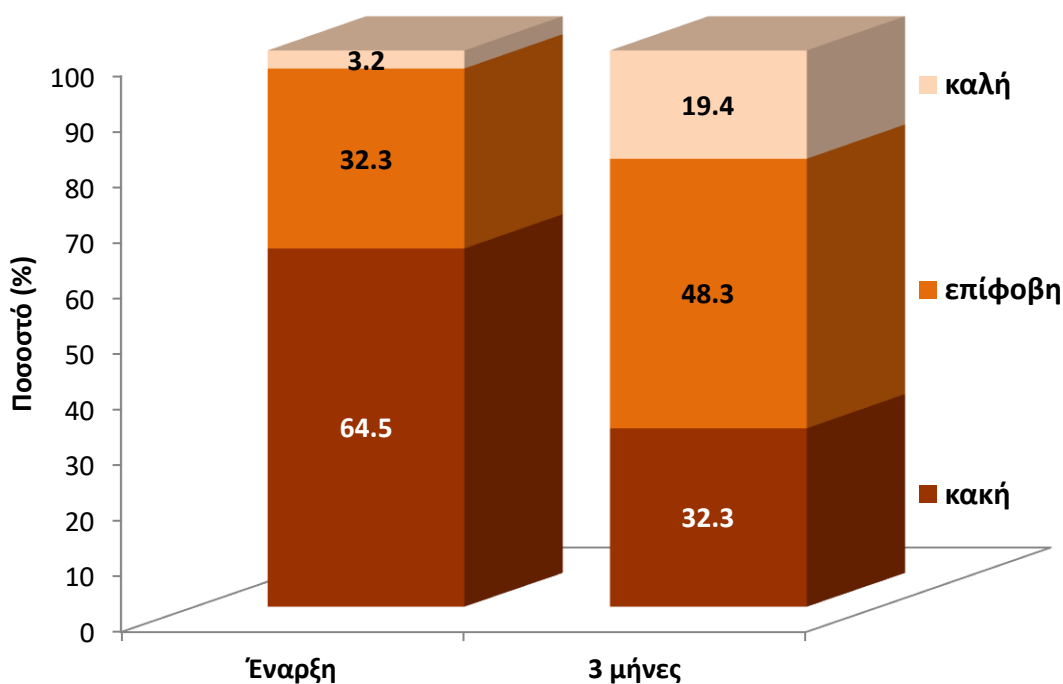
Σχήμα 6.1. Μεταβολή βαθμολογίας των κλιμάκων/ενοτήτων Αξιολόγησης Διατροφικής Κατάστασης (MNA) και των ερωτηματολογίων Ποιότητας Ζωής (QLQC30 & QLQLC13) στους τρεις μήνες μετά την υποβολή σε ανοσοθεραπεία 31 ασθενών της μελέτης.



Σχετικά με τη μεταβολή της διατροφικής κατάστασης των ασθενών, στο **σχήμα 6.2** αποδίδονται οι συχνότητές τους στις τρεις κατηγορίες θρέψης στους μήνες που ακολούθησαν τη θεραπεία τους. Το 64,5% των ασθενών στην έναρξη της θεραπείας βρέθηκε με κακή θρέψη, ενώ στους τρεις μήνες το σχετικό ποσοστό μειώθηκε σημαντικά περίπου στο μισό ή στο 32,3% ($p=0,001$). Ανάλογα, το 3,2% των ασθενών με καλή θρέψη αυξήθηκε σε 19,4% στους τρεις μήνες. Σημειώνεται ακόμη ότι σχετικά με τη μεταβολή του δείκτη μάζας σώματος από τις μετρήσεις που έγιναν, δεν βρέθηκε σημαντική διαφοροποίηση στις τρεις κατηγορίες του ως λιποβαρής (underweight), υπέρβαροι (overweight) & παχύσαρκοι (obese) στους μήνες που

ακολούθησαν τη θεραπεία τους (έλεγχος περιθωριακής ομογένειας: $p=0,414$, δεν παρουσιάζεται σε σχήμα ή πίνακα).

Σχήμα 6.2. Μεταβολή συχνότητας 31 ασθενών στις τρεις κατηγορίες Θρέψης σύμφωνα με την Αξιολόγηση Διατροφικής Κατάστασης τρεις μήνες μετά την υποβολή τους σε ανοσοθεραπεία.



Έλεγχος περιθωριακής ομογένειας: $p=0,001$

Από τη συσχέτιση της βαθμολογίας των κλιμάκων/ενοτήτων Αξιολόγησης Διατροφικής Κατάστασης και των ερωτηματολογίων Ποιότητας Ζωής στην έναρξη και 3 μήνες μετά την υποβολή σε ανοσοθεραπεία 31 ασθενών της μελέτης με τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά τους (πίνακας 6.5), δεν διαπιστώνονται σημαντικές συσχετίσεις. Εξαίρεση αποτελεί η ενότητα της Φυσικής λειτουργικότητας της ποιότητας ζωής καθώς σχετίζεται με το γυναικείο φύλο ($r_{ho}=0,407$, $p<0,05$).

Πίνακας 6.5. Βαθμοί συσχέτισης βαθμολογίας των κλιμάκων/ενοτήτων Αξιολόγησης Διατροφικής Κατάστασης (MNA) και Ποιότητας Ζωής (QLQ-C30 & QLQ-LC13) στην έναρξη και 3 μήνες μετά την υποβολή σε ανοσοθεραπεία 31 ασθενών της μελέτης με τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά τους.

Κλίμακες	Ανοσοθεραπεία							
	Έναρξη		3 μήνες μετά		Μεταβολή			
	Φύλο (1:άνδρες, 2:γυναίκες)	Ηλικία (χρόνια)	Φύλο (1:άνδρες, 2:γυναίκες)	Ηλικία (χρόνια)	Φύλο (1:άνδρες, 2:γυναίκες)	Ηλικία (χρόνια)		
	rho-Spearman							
Αξιολόγηση Διατροφικής Κατάστασης	0,043	-0,146	0,013	-0,102	-0,013	-0,040		
Ποιότητα ζωής (QLQ-C30)								
Λειτουργικότητα (υψηλότερη βαθμολογία δείχνει καλύτερη ποιότητα ζωής)		Ολική κατάσταση υγείας	-0,061	0,291	0,181	0,194	0,240	-0,097
		Φυσική	0,173	-0,187	0,407*	-0,339	0,222	-0,128
		Ρόλων	0,219	-0,265	0,212	-0,260	-0,017	0,049
		Συναισθηματική	-0,253	0,145	-0,209	0,012	0,100	-0,146
		Γνωστική	-0,277	0,012	0,004	-0,341	0,255	-0,253
		Κοινωνική	-0,188	0,019	-0,009	-0,050	0,277	-0,180
		Κόπωση	-0,222	-0,074	-0,184	-0,211	0,118	-0,133
Συμπτωματολογία (χαμηλότερη βαθμολογία δείχνει καλύτερη ποιότητα ζωής)		Ναυτία - εμετός	0,081	0,140	0,056	-0,013	-0,103	-0,168
		Πόνος	0,110	-0,196	0,317	-0,013	0,105	0,278
		Δύσπνοια (λαχάνιασαν)	-0,232	0,054	-0,081	0,113	0,142	0,078
		Αϋπνία	-0,018	-0,343	0,196	-0,315	0,149	0,103
		Απώλεια όρεξης	-0,107	0,084	-0,150	0,152	0,000	0,050
		Δυσκοιλιότητα	0,223	-0,037	0,051	-0,306	-0,290	-0,118
		Διάρροια	0,018	0,061	0,045	-0,091	0,022	-0,162
		Οικονομικές δυσκολίες	-0,063	-0,047	-0,095	0,097	-0,072	0,170
		Δύσπνοια (βάδισμα, σκάλες)	0,252	-0,009	0,193	0,041	-0,127	0,031
Συμπτωματολογία από QLQ-LC13		Βήχας	0,150	0,029	-0,115	-0,057	-0,245	-0,063
		Αιμόπτυση	0,106	0,147	0,242	-0,170	-0,095	-0,228
		Πληγή στο στόμα	0,093	-0,120	0,218	0,068	0,096	0,088
		Δυσφαγία	0,056	0,005	0,085	0,240	-0,075	0,218
		Περιφερική νευροπάθεια	0,167	0,189	-0,089	0,222	-0,252	0,013
		Αλωπεκία	-0,083	0,304	-0,155	0,185	-0,064	-0,157
		Πόνος στο στήθος	0,070	0,127	-0,034	-0,232	-0,131	-0,252
		Πόνος στο χέρι ή στον ώμο	0,213	0,205	-0,060	0,103	-0,251	-0,097
		Πόνος σε άλλα μέρη	0,064	-0,161	0,340	-0,088	0,155	0,134

Αν και αποτελεί περιορισμό με βάση το σχεδιασμό της παρούσας έρευνας (ως προοπτική μελέτη και όχι στιγμιαία/παρατήρησης), στον **πίνακα 6.6** παρουσιάζονται οι μονομεταβλητές συσχετίσεις της βαθμολογίας Αξιολόγησης Διατροφικής Κατάστασης με το ερωτηματολόγιο ΠΖ στην έναρξη και 3 μήνες μετά την υποβολή σε ανοσοθεραπεία. Διαπιστώνονται στην έναρξη (1^η φάση) σημαντικές συσχετίσεις της Αξιολόγησης Διατροφικής Κατάστασης με τις περισσότερες ενότητες του ερωτηματολογίου ΠΖ.

Πίνακας 6.6. Βαθμοί συσχέτισης βαθμολογίας των κλιμάκων/ενοτήτων Αξιολόγησης Διατροφικής Κατάστασης (MNA) με τα ερωτηματολόγια ΠΖ (QLQC30 & QLQLC13) στην έναρξη και 3 μήνες μετά την υποβολή σε ανοσοθεραπεία 31 ασθενών της μελέτης.

		Αξιολόγηση Διατροφικής Κατάστασης (Mini Nutritional Assessment, MNA)	
		Έναρξη Ανοσοθεραπείας	3 μήνες μετά
Κλίμακες		rho-Spearman	
Ποιότητα ζωής (QLQ-C30)			
Λειτουργικότητα (υψηλότερη βαθμολογία δείχνει καλύτερη ποιότητα ζωής)	Ολική κατάσταση υγείας	0,478*	0,452*
	Φυσική Ρόλων	0,541*	0,406*
	Συναισθηματική	0,314	0,330
	Γνωστική	0,395*	0,181
	Κοινωνική	0,334	0,504*
Συμπτωματολογία (χαμηλότερη βαθμολογία δείχνει καλύτερη ποιότητα ζωής)	Κόπωση	-0,478*	-0,068
	Ναυτία - εμετός	-0,486*	-0,211
	Πόνος	-0,585*	-0,330
	Δύσπνοια (λαχάνιασαν)	-0,373*	0,029
	Αϋπνία	-0,486*	-0,181
	Απώλεια όρεξης	-0,496*	-0,454*
	Δυσκοιλιότητα	-0,436*	-0,171
	Διάρροια	-0,514*	-0,250
	Οικονομικές δυσκολίες	-0,188	-0,145
	Δύσπνοια (βάδισμα, σκάλες)	-0,543*	-0,193
Συμπτωματο- λογία από QLQ-LC13	Βήχας	-0,520*	-0,026
	Αιμόπτυση	-0,407*	-0,275
	Πληγή στο στόμα	-0,515*	-0,216
	Δυσφαγία	-0,550*	-0,477*
	Περιφερική νευροπάθεια	-0,135	-0,206
	Αλωπεκία	-0,432*	-0,161
	Πόνος στο στήθος	-0,443*	-0,400*
Πόνος στο χέρι ή στον ώμο	-0,295	-0,219	
Πόνος σε άλλα μέρη	-0,236	-0,233	

* P-value<0,05

QLQ C30 & QLQ LC13 ($p < 0,05$). Ιδιαίτερα στις περιπτώσεις των Συμπτωμάτων QLQ-C30 φαίνεται να σχετίζεται με την μείωση όλων ($p < 0,05$) με εξαίρεση τις *Οικονομικές δυσκολίες* ($p > 0,05$). Αντίθετα, τρεις μήνες μετά τη θεραπεία (2^η φάση) η αντίστοιχη Αξιολόγηση Διατροφικής Κατάστασης δεν φαίνεται να σχετίζεται σημαντικά με το σύνολο των εννοτήτων ή συμπτωμάτων της ΠΖ. Ωστόσο η αύξηση της βαθμολογίας της Αξιολόγησης Διατροφικής Κατάστασης (καλύτερη διατροφική κατάσταση) σχετίζεται με υψηλότερα επίπεδα *Ολικής κατάστασης υγείας*, *Φυσικής κατάστασης* αλλά και *Κοινωνικής* ($p < 0,05$), με σημαντική μείωση της *Απώλειας όρεξης*, της *Δυσφαγίας* και του *Πόνου στο στήθος* ($p < 0,05$).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΕΒΔΟΜΟ

ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

7.1 Συζήτηση

Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας ήταν η καταγραφή των διατροφικών συνηθειών και της ποιότητας ζωής ασθενών με μεταστατικό, μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα (ΜΜΚΠ) που υποβάλλονται σε ανοσοθεραπεία κατά την έναρξη της αγωγής, καθώς και τρεις μήνες μετά.

Στην πρώτη φάση της μελέτης σε δείγμα 60 ασθενών, ως προς τη διατροφική τους κατάσταση διαπιστώθηκε ότι σχεδόν τα 2/3 του δείγματος είχαν χαμηλή συνολική βαθμολογία στην κλίμακα *Αξιολόγηση Διατροφικής Κατάστασης* και μέτρια επίπεδα σε πολλές επιμέρους ερωτήσεις της κλίμακας. Ως προς την εκτίμηση της ποιότητας ζωής με το ερωτηματολόγιο EORTCQLQ-C30 παρατηρήθηκε επίσης, ότι είναι σε μέτριο επίπεδο, με υψηλότερα επίπεδα ποιότητας ζωής να καταγράφονται στην υποκλίμακα *Γνωστική λειτουργικότητα*, το ηπιότερο σύμπτωμα να είναι *Ναυτία-Εμετός* και το πιο έντονο η *Δύσπνοια*. Από την ειδική/συμπληρωματική κλίμακα για τη μέτρηση της ποιότητας ζωής ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα (QLQ-LC13) με καλύτερη (χαμηλότερη βαθμολογία) βρέθηκε η *Αιμόπτυση* και χειρότερη ο *Βήχας (44,1)*, η *αλωπεκία (41,9)* και η *Δύσπνοια (40,5)*. Αντίστοιχη μέτρηση με το ίδιο εργαλείο, σε ίδιους ασθενείς σε τοπικό επίπεδο έδειξε ότι, οι ασθενείς με αλωπεκία, βήχα και περιφερική νευροπάθεια κατέγραψαν την μεγαλύτερη επιβάρυνση στην ποιότητα ζωής (46,2, 31,3 και 30,2, αντίστοιχα) (Konstantinidis et al, 2016). Οι ασθενείς με ΜΜΚΠ γενικότερα, έχουν συχνά τουλάχιστον δυο συμπτώματα της νόσου με τάση σταδιακής επιδείνωσης και μικρό προσδόκιμο ζωής. Αυτό αντανακλά σε χαμηλή ποιότητα ζωής, η οποία θα πρέπει να εκτιμάται σε τακτά χρονικά διαστήματα και να δίνονται αποτελεσματικές λύσεις σε τυχόν προβλήματα που να βελτιώνουν τη λειτουργικότητα του ατόμου και να μειώνουν την πιθανή συμπτωματολογία (Hirsh, 2013).

Στη δεύτερη φάση της μελέτης, τρεις μήνες μετά, αφού εφαρμόστηκε η ανοσοθεραπεία, επανεκτιμήθηκε η ΠΖ και η διατροφική κατάσταση σε 31 ασθενείς που παρέμειναν στην έρευνα και ξανασυμπλήρωσαν τα ερωτηματολόγια. Σημαντική βελτίωση διαπιστώθηκε στην κατάσταση «μείωση της πρόσληψης τροφής λόγω απώλειας όρεξης ή άλλων αιτιών», καθώς αυξήθηκε σημαντικά το ποσοστό όσων δήλωσαν ότι δεν μειώθηκε η πρόσληψη τροφής τους ($p=0,008$). Συνολικά, φαίνεται ότι η ανοσοθεραπεία βελτίωσε τη συνολική βαθμολογία στην *Αξιολόγηση Διατροφικής Κατάστασης* από την έναρξη της ανοσοθεραπείας στους τρεις μήνες ($p<0,001$). Σχετικά με τη μεταβολή της διατροφικής κατάστασης των ασθενών, σημαντική αύξηση παρατηρήθηκε στο ποσοστό των ασθενών με καλή θρέψη στους τρεις μήνες που ακολούθησαν τη θεραπεία. Ανάλογα, το 3,2% των ασθενών με καλή θρέψη αυξήθηκε σε 19,4% στους τρεις μήνες.

Η μελέτη της διατροφικής κατάστασης των ασθενών με καρκίνο και η λήψη συγκεκριμένων τροφών και συμπληρωμάτων διατροφής έχει μπει στο στόχαστρο των ερευνητών τα τελευταία χρόνια και ως προς τη θεραπευτική της αξία σε νοσούντες. Σχετικά πρόσφατη έρευνα 406 ασθενών σταδίου IV με ΜΜΚΠ και λειτουργική κατάσταση κατά ECOG 0-2 που παρακολούθηθηκαν για διάστημα ενός έτους έδειξε ότι η απώλεια βάρους σχετιζόταν σε σημαντικό βαθμό με την επιδείνωση της ΠΖ, της λειτουργικότητας σύμφωνα με τη κλίμακα Karnofsky, της χειραδυναομέτρησης καθώς και βιοχημικών παραγόντων και τελικά επηρέαζε τη συνολική επιβίωση (Takayama et al, 2016). Υποστηρίζεται ότι η διατροφή μπορεί να επηρεάσει και δυνητικά να αυξήσει την ανοσολογική ανταπόκριση εναντίον πολλών καρκίνων. Άρα η μελέτη της διατροφής σε συνδυασμό με την ανοσοθεραπεία μπορεί να βελτιώσει το αποτέλεσμα της ανοσοθεραπείας (Soldati et al, 2018). Σε ένα υποσύνολο 46 ασθενών με μελάνωμα που αντιμετωπίστηκαν με αντι-PD1 ανοσοθεραπεία, οι ερευνητές βρήκαν ότι οι ασθενείς που ακολουθούσαν δίαιτα πλούσια σε φυτικές ίνες είχαν πέντε φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να ανταποκριθούν στην αντι-PD1 ανοσοθεραπεία, σε σχέση με αυτούς που ακολουθούσαν μια δίαιτα πτωχή σε φυτικές ίνες. Η διαφορετική ανταπόκριση στη θεραπεία φαίνεται να σχετίζεται με την επίδραση της διατροφής στο μικροβίωμα του εντέρου και το αποτέλεσμα αυτό πιθανά να εμφανίζεται και σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα που λαμβάνουν ανάλογη μορφή ανοσοθεραπείας (Li et al, 2019).

Στην ποιότητα ζωής καταγράφηκε σημαντική βελτίωση στην *Ολική κατάσταση υγείας, τη Φυσική, τη Συναισθηματική και την Κοινωνική* ($p < 0,05$), όπου και παρατηρήθηκε η μεγαλύτερη μεταβολή ($p < 0,001$). Μειώνονται επίσης σε σημαντικό βαθμό το σύνολο σχεδόν των συμπτωμάτων τους στους τρεις μήνες της θεραπείας ($p \leq 0,05$), με τη μεγαλύτερη βελτίωση να παρατηρείται στο σύμπτωμα *Απώλεια όρεξης* ($p = 0,002$). Η βελτίωση της ΠΖ σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο παίζει σημαντικό ρόλο στην καθημερινότητα των ασθενών και στο προσδόκιμο της επιβίωσης. Σε ασθενείς με μεταστατικό ΜΜΚΠ έχει διαπιστωθεί ότι η μεταβολή στη σωματική λειτουργικότητα σε ένα διάστημα τριών μηνών είχε σημαντικά αποτελέσματα. Για παράδειγμα η αύξηση 10 βαθμών στη φυσική δραστηριότητα σχετιζόταν με μείωση κατά 8% του κινδύνου θανάτου (Gupta et al., 2012). Γενικότερα, έχουν πραγματοποιηθεί διάφορες μελέτες στην προσπάθεια των ερευνητών να διερευνήσουν παράγοντες που επηρεάζουν την επιβίωση των ασθενών που ανήκουν στη συγκεκριμένη κατηγορία ασθενών. Πρόσφατη έρευνα των Rounis et al, διαπίστωσε ότι η παρατεταμένη χρήση αντιβιοτικών και κορτικοστεροειδών σε αυτούς πρέπει να χορηγείται με προσοχή γιατί πιθανά να μειώνουν την επιβίωση και το διάστημα ελεύθερο νόσου (Rounis et al, 2019). Τέλος, δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές συστηματικές συσχετίσεις των ιδιαίτερων χαρακτηριστικών των ασθενών με τη διατροφική αξιολόγηση ή την ποιότητα ζωής τους ($p > 0,05$).

Περιορισμοί έρευνας

Η παρούσα έρευνα παρουσιάζει ορισμένους περιορισμούς. Συγκεκριμένα το δείγμα είναι μικρό και κατά συνέπεια τα αποτελέσματα δεν μπορούν να γενικευτούν. Το μικρό δειγματικό μέγεθος οφείλεται στο χρονικό διάστημα της μελέτης που ήταν σχετικά περιορισμένο λόγω του ότι αποτελούσε έρευνα σε επίπεδο διπλωματικής εργασίας, τη δυσκολία εύρεσης ασθενών που πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής στην έρευνα και το γεγονός ότι οι ασθενείς θα έπρεπε να επανεκτιμηθούν τρεις μήνες μετά την έναρξη της συγκεκριμένης αγωγής. Επίσης περιορισμός της έρευνας θα μπορούσε να θεωρηθεί και το γεγονός ότι αρκετοί ασθενείς δεν συμπλήρωσαν τη δεύτερη φάση του ερωτηματολογίου είτε γιατί απεβίωσαν είτε γιατί αρνήθηκαν τη συμμετοχή τους στη φάση αυτή. Υπάρχει, για παράδειγμα, η πιθανότητα οι ασθενείς που απεβίωσαν να είχαν κακή ποιότητα ζωής, που δεν έχει καταγραφεί στη δεύτερη φάση λόγω του θανάτου τους.

Η αδυναμία συλλογής περισσότερων ασθενών, ώστε να υποστηριχθεί η παρούσα προσπάθεια, δεν μπορεί να μειώσει τα σημαντικά ενθαρρυντικά αποτελέσματα που παρατηρούνται με την εφαρμογή της ανοσοθεραπείας στη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών. Όμως, απαιτούνται περισσότεροι ασθενείς και πολυκεντρικές μελέτες για να επιβεβαιώσουν τα σημαντικά ενθαρρυντικά αποτελέσματα της παρούσας μελέτης.

7.2 Συμπεράσματα

Τα βασικά συμπεράσματα της παρούσας έρευνας που μελέτησε ασθενείς με μεταστατικό, μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα (ΜΜΚΠ) που υποβάλλονται σε ανοσοθεραπεία είναι τα ακόλουθα:

Η συνολική βαθμολογία του ερωτηματολογίου *Αξιολόγηση Διατροφικής Κατάστασης* βρέθηκε να βελτιώνεται σημαντικά στους τρεις μήνες από την έναρξη της ανοσοθεραπείας. Σχετικά με τη μεταβολή της διατροφικής κατάστασης των ασθενών, το 64,5% των ασθενών στην έναρξη της θεραπείας βρέθηκε με κακή θρέψη, ενώ στους τρεις μήνες το σχετικό ποσοστό μειώθηκε σημαντικά περίπου στο μισό. Ανάλογα, το 3,2% των ασθενών με καλή θρέψη αυξήθηκε σε 19,4% στους τρεις μήνες.

Στην ποιότητα ζωής, όπως έχει μετρηθεί με το ερωτηματολόγιο EORTCQLQ-C30 παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση μεταξύ άλλων στην *Ολική κατάσταση υγείας*, στη *Φυσική*, στη *Συναισθηματική* ή στην *Κοινωνική*, ενώ μειώνονται σημαντικά το σύνολο σχεδόν των συμπτωμάτων τους στους τρεις μήνες της θεραπείας ($p \leq 0,05$), με τη μεγαλύτερη βελτίωση να επέρχεται στην *Απώλεια όρεξης* με σημαντική μείωση του συμπτώματος (-31,2) και η μικρότερη βελτίωση στην *Κόπωση* (-15,4). Στη ομάδα συμπτωμάτων του QLQ-LC13, σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση με μείωση της έντασης των συμπτωμάτων επέρχεται στην *Αλωπεκία* (-18,3) και η μικρότερη στην *Πληγή στο στόμα* και στη *Δυσφαγία* (-5,2).

Τέλος δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές συστηματικές συσχετίσεις των ιδιαίτερων χαρακτηριστικών των ασθενών με τη διατροφική αξιολόγηση ή την ποιότητα ζωής τους. Από τη συνολική αποτίμηση των αποτελεσμάτων γίνεται φανερό ότι η προσθήκη της ανοσοθεραπείας στους συγκεκριμένους ασθενείς που έχουν μικρό προσδόκιμο επιβίωσης, βελτιώνει τόσο την ποιότητα ζωής όσο και τη διατροφική τους κατάσταση. Κατά συνέπεια βελτιώνει τη καθημερινή λειτουργικότητα και αποτελεί μια καλή θεραπευτική επιλογή. Περαιτέρω έρευνα θα διαπιστώσει και την επίδραση της στο προσδόκιμο επιβίωσης των ασθενών.

7.3 Προτάσεις για περαιτέρω έρευνα

Η εφαρμογή καινοτόμων θεραπειών στην ογκολογία όπως είναι η ανοσοθεραπεία, ανοίγει νέους θεραπευτικούς διαύλους και ταυτόχρονα απαιτεί αναπροσαρμογή στην ιατρική και νοσηλευτική διαχείριση των ασθενών, ώστε να μπορούν να ανταποκριθούν αποτελεσματικά στη νέα συμπτωματολογία και τις πιθανές επιπλοκές που μπορεί να προκύψουν. Απαιτείται λοιπόν η δημιουργία κατάλληλων πρωτοκόλλων εκτίμησης των εξατομικευμένων υποστηρικτικών αναγκών των ασθενών. Η έγκαιρη αναγνώριση συμπτωμάτων, αναγκών υγείας και η εκτίμηση του επιπέδου της ποιότητας ζωής και της ικανοποίησης των ασθενών σε συνεχιζόμενη φάση, τόσο κατά τη διάρκεια της θεραπείας όσο και σε εξωνοσοκομειακή βάση μετά το τέλος αυτής, θα μας δώσει πολύτιμες πληροφορίες, ώστε να εφαρμόζεται εξατομικευμένη, βέλτιστη φροντίδα.

Είναι επίσης σημαντικό να ελέγχονται οι νέες θεραπείες ως προς την επιβίωση με σχέση με τη μη θεραπεία ή με τη συμβατική θεραπεία και να δίδεται στον ασθενή η δυνατότητα να συμμετέχει στη λήψη αποφάσεων που τον αφορούν. Επίσης, οι νοσηλευτές ογκολογίας που ασχολούνται με τις κλινικές μελέτες πρέπει να εφαρμόσουν πρακτικές ορθής εφαρμογής των κριτηρίων εισαγωγής στις μελέτες, της συστηματικής πληροφόρησης των ασθενών, της χρήσης των εντύπων συγκατάθεσης και της πρώιμης αναγνώρισης και αναφοράς συμπτωμάτων που επιβαρύνουν τη συνολική διαχείριση της νόσου από τον ασθενή και από την υπόλοιπη διεπιστημονική ομάδα υγείας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Ξενόγλωσση

Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cella D, Duez NJ, et al. *The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology*. J Natl Cancer Inst. 1993;85(5):365-76.

Adjei AA. *Management of small cell of the lung*. Curr Opin Pulm Med. 2000;6(4):384-90.

Akbulut G. *New perspective for nutritional support of cancer patients: Enteral Parenteral nutrition*. Exp Ther Med. 2011;2(4):675-684.

Andreyev HJ, 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(4):503-9.

Aoyagi T, Terracina KP, Raza A, Matsubara H, Takabe K. *Cancer cachexia, mechanism and treatment*. World J Gastrointest Oncol. 2015;7(4):17-29.

Arends J, Bodoky G, Bozzetti F, Fearon K, Muscaritoli M, Selga G, et al. ESPEN (European Society for Parenteral and Enteral Nutrition). *ESPEN: Guidelines on Enteral Nutrition: Non-surgical oncology*. Clin Nutr. 2006;25(2):245-59.

Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, Powles T, Petrylak DP, Bellmunt J, et al. *Atezolizumab as First-line treatment in cisplatin- ineligible patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial*. Lancet. 2017;389(10064):67-76.

Barbosa-Silva MC, Barros AJ, Wang J, Heymsfield SB, Pierson RN Jr. *Bioelectrical impedance analysis: population reference values for phase angle by age and sex*. Am J Clin Nutr. 2005;82(1):49-52.

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(3):257-60.

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

Bozzetti F, Arends J, Lundholm K, Micklewright A, Zurcher G, Muscaritoli M; ESPEN. *ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Non-surgical oncology*. Clin Nutr. 2009;28(4):445-54.

Braun DP, Gupta D, Staren ED. *Quality of life assessment as a predictor of survival in non-small cell lung cancer*. BMC Cancer. 2011;11:353.

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(4):166-174.

Costelli P. Abstracts of the 5th Cachexia Conference, Barcelona, Spain, December 5–8, 2009.

Davies M. *Nutritional screening and assessment in cancer-associated malnutrition*. Eur J Oncol Nurs. 2005;9 Suppl 2:S64-73.

Demoor-Goldschmidt C, Raynard B. *Comment intégrer la prise en charge nutritionnelle au projet thérapeutique en oncologie? [How can we integrate nutritional support in medical oncology?]*. Bull Cancer. 2009;96(6):665-75.

Dev R, Wong A, Hui D, Bruera E. *The Evolving Approach to Management of Cancer Cachexia*. 2017;31(1):23-32.

Dewys WD, Begg C, Lavin PT, Band PR, Bennett JM, Bertino JR, et al. *Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients*. Am J Med. 1980;69(4):491-7.

Evans WJ, Morley JE, Argiles J, Bales C, Baracos V, Guttridge D, et al. *Cachexia: a new definition*. Clin Nutr. 2008;27(6):793-9.

Falconer JS, Fearon KC, Ross JA, Elton R, Wigmore SJ, Garden OJ, et al. *Acute-phase protein response and survival duration of patients with pancreatic cancer*. Cancer. 1995;75(8):2077-82.

Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, on behalf of the EORTC Quality of Life Group. *EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd edition)*. Brussels: EORTC, 2001.

Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, et al. *Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus*. Lancet Oncol. 2011;12(5):489-95.

Fearon KC, Von Meyenfeldt MF, & Moses AG. *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*. 2003 Oct;52(10):1479-86.

Forrest LM, McMillan DC, McArdle CS, Angerson WJ, Dunlop DJ. *Evaluation of cumulative prognostic scores based on the systemic inflammatory response in patients with inoperable non-small-cell lung cancer*. Br J Cancer. 2003;89(6):1028-30.

Frisancho, A. *Anthropometric Standards: An Interactive Nutritional Reference of Body Size and Body Composition for Children and Adults*. 4th ed. 2011. USA: University of Michigan Press

Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. *Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer*. N Engl J Med. 2018;378(22):2078-2092.

Gioulbasanis I, Baracos VE, Giannousi Z, Xyfaras A, Martin L, Georgoulas V, et al. *Baseline nutritional evaluation in metastatic lung cancer patients: Mini Nutritional Assessment versus weight loss history*. *Ann Oncol*. 2011;22(4):835-841.

Gioulbasanis I, Georgoulas P, Vlachostergios P, Baracos V, Ghosh S, Giannousi Z, et al. *Mini Nutritional Assessment (MNA) and biochemical markers of cachexia in metastatic lung cancer patients: Interrelations and associations with prognosis*. *Lung Cancer*. 2011;74(3):516-20.

Grilli R, Oxman, AD, Julian, JA. *Chemotherapy for advanced non-small lung cancer. How much benefit is enough?* *J Clin Oncol*. 1993;11(10):1866-72.

Gupta D, Lammersfeld CA, Burrows J, Dahlk S, Vashi PG, Grutsch J, et al. *Bioelectrical impedance phase angle in clinical practice: implications for prognosis in advanced colorectal cancer*. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(6):1634-8.

Gupta D, Brau DP, Staren ED (2012). *Association between changes in quality of life scores and survival in non-small cell lung cancer patients*. 2012;21(5):614-22.

Gupta G, Vashi PG, Lammersfeld CA, 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(2-4):96-106.

Hass ML. *Separating out the differences between lung cancers*. In: Hass M. *Contemporary issues in lung cancer. A nursing perspective*, Sudburg, Jones and Burtlett Publishers, 2003. 3-10.

Higashiguchi T, Ikegaki J, Sobue K, Tamura Y, Nakajima N, Futamura A, et al. *Guidelines for parenteral fluid management for terminal cancer patients*. *Jpn. J. Clin. Oncol*. 2016;46(11):986-992.

Hirsh, V. *Are the data on quality of life and patient reported outcomes from clinical trials of metastatic non-small-cell lung cancer important?* *World J Clin Oncol*. 2013;4(4):82-4.

Hodi FS, Chiaran-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, Cowey CL, et al. *Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma. (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial*. *Lancet Oncol*. 2018;19(11):1480-1492.

Horn L, Spigel D, Vokes E, Holgado E, Ready N, Steins M, et al. *Nivolumab versus Docetaxel in previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer: two-year outcomes from two randomized, Open-Label, Phase III Trials (checkmate 017 and Checkmate 057)*. *J clin oncol*, 2017;35(35):3924-3933.

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(2):182-8.

Huhmann M, Cunningham R. *Importance of nutritional screening in treatment of cancer related weight loss*. *Lancet Oncol*. 2005;6(5):334-43.

Inui A. *Cancer anorexia-cachexia syndrome: Current issues in research and management*. *CA Cancer J Clin*. 2002;52(2):72-91.

Jemal A., Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A, et al. *Cancer statistics*. *CA Cancer J Clin*. 2005;55(1):10-30.

John LD. *Quality of life in individuals with lung cancer*. In: Hass M. (ed). *Contemporary issues in lung cancer. A nursing perspective*. Sudbury, Jones, and Bartlett Publishers 2003.

Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, Plauth M. *ESPEN Guidelines for Nutrition Screening 2002*, *Clin Nutr*. 2003;22(4):415-21

Keating GM. *Nivolumab: A review in advanced Non-small cell lung cancer*. *Drugs*. 2016;76(9):969-78.

Kilgour RD, Viganò A, Trutschnigg B, Lucar E, Borod M, Morais JA. *Handgrip strength predicts survival and is associated with markers of clinical and functional outcomes in advanced cancer patients*. *Support Care Cancer*. 2013;21(12):3261-70.

Konstantinidis T, Linardakis M, Samonis G, Philalithis A. *Quality of life of patients with advanced cancer treated in a regional hospital in Greece*. *Hippokratia*. 2016;20(2):139-146.

Kroemer G, Zitvogel L. *Cancer immunotherapy in 2017: The breakthrough of the microbiota*. *Nat Rev Immunol*. 2018;18(2):87-88.

Kyriaki M, Eleni T, Efi P, Ourania K, Vassilios S, Lambros V. *The EORTC core quality of life questionnaire (QLQ-C30, version 3.0) in terminally ill cancer patients under palliative care: validity and reliability in a Hellenic sample*. *Int J Cancer*. 2001;94(1):135-9.

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):S1-20.

Li TC, Li CI, Tseng CH, Lin KS, Yang SY, Chen CY, et al. *Quality of life predicts survival in patients with non-small cell lung cancer*. *BMC Public Health*. 2012;12:790.

Lochs H, Allison SP, Meier R, Pirlich M, Kondrup J, Schneider St, et al. *Introductory to the ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Terminology, Definitions and General Topics*. *Clin Nutr*. 2006;25(2):180-6.

Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. *Cancer-related inflammation*. *Nature* 2008;454(7203):436-44.

Marsik C, Kazemi-Shirazi L, Schickbauer T, Winkler S, Joukhadar C, Wagner OF, et al. *C-reactive protein and all-cause mortality in a large hospital-based cohort*. *Clin Chem*. 2008 Feb;54(2):343-9.

Martignoni ME., Kunze P, Helmut F. *Cancer Cachexia*, *Mol Cancer* 2003;2:36.

Martin L, Birdsell L, MacDonald N, Reiman T, Clandinin MT, McCargar LJ, et al. *Cancer Cachexia in the Age of Obesity: Skeletal Muscle Depletion Is a Powerful Prognostic Factor, Independent of Body Mass Index*. *J Clin Oncol*. 2013;31(12):1539-47.

Maslowski KM, Mackay CR. *Diet, gut microbiota and immune responses*. *Nat Immunol*. 2011;12(1):5-9.

Mazzotta P, Jeney CM. *Anorexia-cachexia syndrome: a systematic review of the role of dietary polyunsaturated fatty acids in the management of symptoms, survival, and quality of life*. *J Pain Symptom Manage*. 2009;37(6):1069-77.

McClement S. *Cancer anorexia-cachexia syndrome: psychological effect on the patient and family*. *J Wound Ostomy Continence Nurs*. 2005;32(4):264-8.

McMillan DC. *An inflammation-based prognostic score and its role in the nutrition-based management of patients with cancer*. *Proc Nutr Soc* 2008;67(3):257-62.

Mystakidou K., Tsilika E., Parpa E., Kalaidopoulou O, Smyrniotis V., Vlachos L. *The EORTC core questionnaire (QLQ-C30, version 3.0) in terminally ill cancer patients under palliative care: Validity and reliability in a Hellenic sample*. *Int J Cancer*, 2001;94(1):135-9.

Narayanan V, Gaudiani JL & Mehler PS. *Serum albumin levels may not correlate with weight status in severe anorexia nervosa*. *Eat Disord* 2009;17(4):322-6.

Ottery FD. *Rethinking nutritional support of the cancer patient: the new field of nutritional oncology*, *Semin Oncol* . 1994 Dec;21(6):770-8.

Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gumus M, Mazieres J, et al. *Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer*. *N Engl J Med*. 2018;379(21):2040-2051.

Plank LD. *Dual-energy X-ray absorptiometry and body composition*. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005;8(3):305-9.

Polanski J, Jankowska-Polanska B, Rosinczuk J, Chabowski M, Szymanska-Chabowska A. *Quality of life of patients with lung cancer*. *Onco Targets Ther*. 2016;9:1023-8.

Prado CM, Lieffers JR, McCargar LJ, Reiman T, Sawyer MB, Martin L, et al. *Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study*. *Lancet Oncol* 2008;9(7):629-35.

Prado CM, Baracos VE, McCargar LJ, Mourtzakis M, Mulder KE, Reiman T, et al. *Body composition as an independent determinant of 5-fluorouracil-based chemotherapy toxicity*. *Clin Cancer Res*. 2007;13(11):3264-8.

Ribas A. *Tumor immunotherapy directed at PD-1*. *N Engl J Med*. 2012;366(26):2517-9

Ribas A, Wolchok JD. *Cancer immunotherapy using checkpoint blockade*. Science 2018;359(6382):1350-1355.

Ross PJ, Ashley S, Norton A, Priest K, Waters JS, Eisen T, et al. *Do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for lung cancers?* Br J Cancer 2004;90(10):1905-11.

Rounis K, Papadaki C, Makrakis D, Vamvakas L, Kalbakis K, Monastirioti A. *Correlation of various clinical, imaging and laboratory parameters with outcome in patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with immune checkpoint inhibitors (ICIs): Results from a prospective, observational, single institution study*. Ann of Oncol. 2019. 30 Suppl 2, 1161

Sadeghi M, Keshavarz- Fathi M, Baracos V, Rends J, Mahmoudi M, Rezaei N. *Cancer Cachexia: Diagnosis assessment and treatment*. Crit Rev Oncol Hematol. 2018;127:91-104.

Santarpia L, Contaldo F, Pasanisi F. *Nutritional screening, and early treatment of malnutrition in cancer patients*. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2011;2(1):27-35.

Selberg O, 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(6):509-16.

Silva FR, de Oliveira MG, Souza AS, Figueroa JN, Santos CS. *Factors associated with malnutrition in hospitalized cancer patients: a cross-sectional study*. Nutr J. 2015;14:123.

Skipworth RJE, Stewart GD, Dejong CHC, Preston T, Fearon KCH. *Pathophysiology of cancer cachexia: much more than host-tumour interaction?* Clin Nutr. 2007;26(6):667-76.

Soeters PB, Reijnen PLM, Schols JMGA, Halfens RJG, Meijers JMM, Gemert WG. *A rational approach to nutritional assessment*. Clin. Nutr. 2008;27(5):706-16.

Soldati L, Renzo L, Jirillo E, Ascietto PA. *The influence of diet on anti-cancer immune responsiveness*. J Transl Med. 2018;16(1):75.

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(2):129-37.

Takayama K, Atagi S, Imamura F, Tanaka H, Minato K, Harada T, et al. *Quality of life and survival survey of cancer cachexia in advanced non-small cell lung cancer patients-Japan nutrition and QOL survey in patients with advanced non-small cell lung cancer study*. Support Care Cancer, 2016;24(8):3473-80.

Tan BH, Birdsell LA, Martin L, Baracos VE, Fearon KCH. *Sarcopenia in an overweight or obese patient is an adverse prognostic factor in pancreatic cancer*. Clin Cancer Res. 2009; 15(22): 6973-9.

Teunissen SCCM, Wesker W, Kruitwagen C, Haes HCJ, Voest EE, Graeff A. *Symptom prevalence in patients with incurable cancer: a systematic review.* J Pain Symptom Manage 2007;34(1):94-104.

Tisdale MJ. *Cachexia in cancer patients.* Nat Rev Cancer 2002;2(11):862-71.

Tishelman C., Denger LF, Myeller B. *Measuring Symptom Distress in Patient with Lung Cancer. A pilot study of experiences intensity and important symptoms.* Cancer Nurs. 2000;23(2):82-90.

Tsoli M, Robertson G. *Cancer Cachexia: malignant inflammation, tumorkines and metabolic mayhem.* Trends Endocrinol Metab. 2012;24(4):174-83.

Vallerand Harzard A., Breckendridge DM, Hodgson NA. *Theories and conceptual Models to Guide Quality of life Related research.* In: King C.R., Hinds Ps eds. Quality of life from nursing and patients perspectives. Massachusetts Toronto, Boston, London, Jones and Burtlett Publishess, 1998:37-53

Van Cutsem E, Arends J. *The causes and consequences of cancer-associated malnutrition.* Eur J Oncol Nurs. 2005;9 Suppl 2:S51-63.

World Health Organization, WHO Chronicle Genera, Switzerland 1947.

World Health Organization, WHOQOL- BREF, Geneva 1996.

- Ελληνική

Μάργαρη Ν. & Αλικάρη Β. *Διατροφικές διαταραχές*, κεφ. 35. Στο: Γκοβίνα Ο. & Κωνσταντινίδης Θ. Βασικές αρχές ογκολογικής νοσηλευτικής και ανακουφιστικής φροντίδας. Εκδόσεις: Broken Hill Publishers. Λευκωσία 2019.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

ΕΓΚΡΙΣΗ ΘΕΜΑΤΟΣ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

ΑΙΤΗΣΗ

Από :

Φραγκιουδάκη Χρυσή

Νοσηλεύτρια ΠΑΓΝΗ

Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια

Τηλ : 6955102936

Προς : Επιστημονικό συμβούλιο ΠΑΓΝΗ

ΘΕΜΑ : Έγκριση εκπόνησης διπλωματικής εργασίας

Η παρούσα εργασία εκπονείται στα πλαίσια της διπλωματικής της Φραγκιουδάκη Χρυσής, μεταπτυχιακής φοιτήτριας, για την απόκτηση μεταπτυχιακού τίτλου του προγράμματος <<Προηγμένη κλινική πρακτική στις Επιστήμες Υγείας>> του ΤΕΙ Κρήτης. Επιβλέπων καθηγητής είναι ο Κωνσταντίνος Θεοχάρης καθηγητής του ΤΕΙ Κρήτης. Η έρευνα θα πραγματοποιηθεί στην παθολογική-ογκολογική κλινική και στο τμήμα ημερήσιας νοσηλείας του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου Κρήτης.

Τίτλος : Αξιολόγηση της θρέψης και ποιότητας ζωής σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα υπό ανοσοθεραπεία .

ΗΡΑΚΛΕΙΟ 20/09/2018

Η ΑΙΤΟΥΣΑ



Ο ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ



ΔΗΜΗΤΡΗΣ ΜΑΥΡΟΥΔΗΣ
ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ
ΓΝΩΣΤΗΡΙΟ ΚΑΙ ΣΕΚΤΟΡΑΡΙΟΥ ΗΡΑΚΛΕΙΟΥ
ΑΜΚΑ: 0516005169 - ΑΜ: 6747

**ΕΓΚΡΙΣΗ ΕΚΠΟΝΗΣΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΑΠΟ 7^Η ΥΓΕΙΟΝΟΜΙΚΗ
ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑ ΚΡΗΤΗΣ**



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ
7^Η ΥΓΕΙΟΝΟΜΙΚΗ ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑ
ΚΡΗΤΗΣ
ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΙΣΜΟΥ &
ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΠΟΛΙΤΙΚΩΝ ΠΑΡΟΧΗΣ
ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΕΡΕΥΝΑΣ & ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ
Ταχ. Δ/ση: 3^ο χλμ Ε.Ο. Ηρακλείου –
Μοιρών, 71500, Εσταυρωμένος, Ηράκλειο
Κρήτης
Πληροφορίες: Πατεράκη Μαριάνη
Τηλ: 2813 404411
Fax: 2810 331570
Email: mpateraki@hc-crete.gr,
dprogram@hc-crete.gr

Ηράκλειο, 11-2-19
Αρ. Πρωτ.: 3066
Φάκελος: ΕΡΕΥΝΑ

ΠΡΟΣ: κα Φραγκιουδάκη Χρυσή, μεταπτυχιακή
φοιτήτρια

ΚΟΙΝ:

1. Διοικητή του ΠΑΓΝΗ
2. Επιστημονικό Συμβούλιο
3. Ιατρική Υπηρεσία

ΘΕΜΑ: «Έγκριση έρευνας στο ΠΑΓΝΗ, στα πλαίσια εκπόνησης Διπλωματικής Εργασίας»
ΣΧΕΤΙΚΑ: Η με υπ' αριθ. πρωτ. 18621/19-12-2018 απόφαση του Επ. Συμβουλίου του ΠΑΓΝΗ

Σας ενημερώνουμε ότι λαμβάνοντας υπόψη όλα τα κατατεθέντα σχετικά έγγραφα, εγκρίνουμε τη διεξαγωγή έρευνας στο ΠΑΓΝΗ και συγκεκριμένα τη διανομή ανώνυμου ερωτηματολογίου σε ασθενείς της καθολογικής – ογκολογικής κλινικής του Νοσοκομείου καθώς και στο τμήμα ημερήσιας νοσηλείας χημειοθεραπείας του ΠΑΓΝΗ, από τη φοιτήτρια του Μεταπτυχιακού Προγράμματος «Προηγμένη κλινική πρακτική στις Επιστήμες Υγείας» του ΤΕΙ Κρήτης, κα Φραγκιουδάκη Χρυσή, στο πλαίσιο εκπόνησης Μεταπτυχιακής Εργασίας, με θέμα: «Αξιολόγηση της θρέψης και ποιότητας ζωής σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα υπό ανοσοθεραπεία», υπό την επίβλεψη του Καθηγητή, του Κωνσταντίνου Θεοχάρη.

Η Έγκριση δίνεται με τις ακόλουθες προϋποθέσεις:

α) με τη δέσμευση ότι πριν την παρουσίαση της εργασίας θα προσκομιστεί περίληψη των αποτελεσμάτων της έρευνας στην Διοίκηση 7^{ης} Υ.Π.Ε Κρήτης και στο Επιστημονικό Συμβούλιο του ΠΑΓΝΗ. Η υποβολή της περίληψης θα πρέπει να γίνει με τη χρήση της επισυναπτόμενης φόρμας περίληψης αποτελεσμάτων για την 7^η ΥΠΕ, η οποία μπορεί να αναζητηθεί και ηλεκτρονικά στον ακόλουθο σύνδεσμο www.hc-crete.gr/tmp/researchForm.docx. Η δέσμευση αυτή απευθύνεται στους ερευνητές ή στον επιβλέποντα καθηγητή είτε στο φορέα όπου ανήκουν τα πνευματικά δικαιώματα της μελέτης, μετά την ολοκλήρωση της έρευνας.

β) με την προϋπόθεση της τήρησης όλων των κανόνων ηθικής και δεοντολογίας καθώς και της προστασίας των προσωπικών δεδομένων, της εξασφάλισης της διαφάνειας της εκεξεργασίας, της τήρησης της ανωνυμίας και γενικότερα της λήψης όλων των τεχνικών και οργανωτικών μέτρων κατάλληλων για την προστασία των προσωπικών δεδομένων των υποκειμένων της έρευνας, και τέλος, της μη οικονομικής επιβάρυνσης του Νοσοκομείου.



Η ΔΙΟΙΚΗΤΡΙΑ

α/α

ΣΤΕΛΙΟΣ ΔΗΜΗΤΡΑΚΟΠΟΥΛΟΣ
Υποδιοικητής 7^{ης} ΥΠΕ Κρήτης

Συνημμένα: Φόρμα περίληψης αποτελεσμάτων ερευνητικής εργασίας
Εσωτερική Διανομή: Γραφείο Διοίκησης

ΕΝΤΥΠΟ ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗΣ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΚΑΤΟΠΙΝ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗΣ

Έντυπο συγκατάθεσης κατόπιν ενημέρωσης

Καλείστε να συμμετάσχετε σε μια έρευνα που διεξάγεται από την Φραγκιουδάκη Χρυσή, φοιτήτρια του μεταπτυχιακού προγράμματος σπουδών «Προηγμένη Κλινική Πρακτική Επιστήμες Υγείας», του ΤΕΙ Κρήτης σε συνεργασία με την Παθολογική – Ογκολογική κλινική του ΠΑΓΝΗ.

- Η συμμετοχή σας είναι εθελοντική. Μπορείτε να αποχωρήσετε οποιαδήποτε στιγμή χωρίς καμία συνέπεια. Μπορείτε επίσης να αρνηθείτε να απαντήσετε σε οποιαδήποτε ερωτήσεις δεν επιθυμείτε να απαντήσετε. Ο ερευνητής μπορεί όμως να σας ζητήσει να αποσυρθείτε από την έρευνα, αν ανακλύσουν περιστάσεις που το απαιτούν.

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η καταγραφή των διατροφικών συνθηκών και της ποιότητας ζωής ασθενών με μεταστατικό, μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα (ΜΜΚΠ) που υποβάλλονται σε ανοσοθεραπεία κατά την έναρξη της αγωγής καθώς και 3 μήνες μετά.

- Θα χρειαστεί να απαντήσετε σε δυο ερωτηματολόγια που αφορούν στην εκτίμηση της ποιότητας ζωής και της διατροφικής σας κατάστασης. Η συμπλήρωση και επιστροφή τους ή οι απαντήσεις στις ερωτήσεις της συνέντευξης αποτελούν συγκατάθεση συμμετοχής στην παρούσα έρευνα.
- Θα τηρηθούν οι βασικές αρχές ηθικής και δεοντολογίας που ισχύουν για αυτές τις έρευνες. Σε αυτές περιλαμβάνονται η έγκριση από το οικείο εκπαιδευτικό ίδρυμα και στη συνέχεια η έγκριση του από την επιστημονική επιτροπή του νοσοκομείου, έχοντας τη θετική εισήγηση του διευθυντή της παθολογικής ογκολογικής κλινικής.
- Τα ερωτηματολόγια είναι ανώνυμα και οι απαντήσεις απόλυτα εμπιστευτικές και μόνο τα μέλη της ερευνητικής ομάδας θα έχουν πρόσβαση σε αυτές. Οι απαντήσεις θα χρησιμοποιηθούν αποκλειστικά για ερευνητικούς σκοπούς και συγκεκριμένα θα τύχουν ποσοτικής ή/και ποιοτικής επεξεργασίας συνολικά. Καμία μεμονωμένη πληροφορία σχετικά με οποιοδήποτε νοσοκομείο ή φυσικό πρόσωπο δεν θα δημοσιευθεί, παρά μόνο τα αποτελέσματα της τελικής έρευνας.
- Δεν υπάρχουν προβλέψιμοι κίνδυνοι που προκύπτουν από τη συμμετοχή σας στην παρούσα έρευνα. Εάν αισθανθείτε δυσφορία κατά την απάντησή σας σε συγκεκριμένες ερωτήσεις, παρακαλούμε μη διστάσετε να ζητήσετε να παραλειφθούν.
- Δεν θα έχετε κάποιο άμεσο και σημαντικό οικονομικό όφελος από την συμμετοχή σας στην παρούσα έρευνα.
- Κατά τη δήλωση των ερευνητών της έρευνας δεν υπάρχει σύγκρουση συμφερόντων.
- Οι προσωπικές πληροφορίες που αποκαλύπτουν τα προσωπικά σας στοιχεία, θα διατηρηθούν ξεχωριστά από τα υπόλοιπα δεδομένα που σας αφορούν. Θα αποκαλυφθούν μόνο με την άδεια σας ή όπως προβλέπεται από τον νόμο. Οι πληροφορίες που θα συλλεχθούν για το άτομό σας θα κωδικοποιηθούν με την μορφή ψευδώνυμου ή αρχικών και αριθμών.

- Σε περίπτωση που τα αποτελέσματα της έρευνας δημοσιευτούν ή παρουσιαστούν σε συνέδρια δεν θα συμπεριληφθούν πληροφορίες που θα αποκαλύπτουν την ταυτότητα σας.

ΤΑΥΤΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΕΡΕΥΝΗΤΩΝ

Αν έχετε οποιοσδήποτε ερωτήσεις ή ανησυχίες σε σχέση με την έρευνα, μη διστάσετε να επικοινωνήσετε με την ερευνητή.

Φραγκιουδάκη Χρυσή

Τηλ: 6955102936 σταθερό 2810392310

Email: frangioudakixrisi@gmail.com

Διάβασα τα παραπάνω και αποδέχομαι τη συμμετοχή μου στην έρευνα.

Όνοματεπώνυμο:.....

Υπογραφή:.....

ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Ερωτηματολόγιο για την αξιολόγηση της διατροφικής κατάστασης (Mini Nutritional Assessment - MNA)

ΟΝΟΜΑ		ΕΤΟΣ ΓΕΝΝΗΣΗΣ
-------	--	---------------

ΒΑΡΟΣ	ΥΨΟΣ	ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ	
-------	------	------------	--

Σημειώστε τους βαθμούς (0, 1, 0.5...) στα τετραγωνάκια. Προσθέστε και συγκρίνατε το σύνολο με το ΔΕΙΚΤΗ ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΚΗΣ ΘΡΕΨΗΣ

Ανθρωπομετρική αξιολόγηση

Βαθμοί

1. Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ)=(βάρος σε κιλά)/(ύψος σε μέτρα) ² α. ΔΜΣ<19 = 0 βαθμοί β. ΔΜΣ 19-<21 = 1 βαθμός γ. ΔΜΣ 21-<23 = 2 βαθμοί δ. ΔΜΣ ≥23 = 3 βαθμοί	<input type="checkbox"/>
1. Περιφέρεια μεσοβραχίου (ΠΜ) α. <21 = 0 βαθμοί β. 21<22 = 0.5 βαθμός γ. >22 = 1 βαθμός	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
3. Περίμετρος γαστροκνημίας (γάμπας) α. <31 = 0 βαθμοί β. ≥31 = 1 βαθμός	<input type="checkbox"/>
4. Απώλεια βάρους κατά τους τελευταίους 3 μήνες α. >3 κιλά = 0 βαθμοί β. δεν ξέρει = 1 βαθμός γ. 1-3 κιλών = 2 βαθμοί δ. όχι απώλεια = 3 βαθμοί	<input type="checkbox"/>

Γενική Αξιολόγηση

5. Ζει ανεξάρτητα: Όχι = 0 βαθμοί, Ναι = 1 βαθμός	<input type="checkbox"/>
6. Παίρνει περισσότερα από 3 φαρμακευτικά σκευάσματα την ημέρα: Όχι = 0 βαθμοί, Ναι = 1 βαθμός	<input type="checkbox"/>
7. Έπαθε ψυχολογικό stress ή αξεία νόσο το τελευταίο τρίμηνο: Όχι = 2 βαθμοί, Ναι = 0 βαθμός	<input type="checkbox"/>
8. Κινητικότητα: α. κρεβάτι ή αναπηρική πολυθρόνα = 0 βαθμοί, β. ικανός να σηκωθεί αλλά δε βγαίνει έξω = 1 βαθμός γ. βγαίνει έξω = 2 βαθμοί	<input type="checkbox"/>
9. Νευροψυχολογικά προβλήματα: α. σοβαρή άνοια ή κατάθλιψη = 0 βαθμοί, β. ήπια άνοια = 1 βαθμός, χωρίς νευροψυχολογικά προβλήματα = 2 βαθμοί	<input type="checkbox"/>
10. Κατακλίσεις ή επιδερμικά έλκη Ναι = 0 βαθμοί, Όχι = 1 βαθμός	<input type="checkbox"/>

Διατροφική Αξιολόγηση

11. Πόσα πλήρη γεύματα τρώει καθημερινά ο άρρωστος α. κανένα = 0 βαθμοί β. 2 = 1 βαθμός γ. 3 = 2 βαθμοί	<input type="checkbox"/>
12. Επιλεγμένοι δείκτες για πρόσληψη πρωτεϊνών 1. Τουλάχιστον μία μερίδα γαλακτοκομικών προϊόντων	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

(γάλα, τυρί, γιαούρτι) κάθε μέρα ΝΑΙ <input type="checkbox"/> ΟΧΙ <input type="checkbox"/> .. Δύο ή περισσότερες μερίδες λαχανικών ή αυγών την εβδομάδα ΝΑΙ <input type="checkbox"/> ΟΧΙ <input type="checkbox"/> 3. Κρέας, ψάρι ή πουλερικό κάθε μέρα ΝΑΙ <input type="checkbox"/> ΟΧΙ <input type="checkbox"/> α. 0-1 ΝΑΙ = 0 βαθμοί β. 2 ΝΑΙ = 0.5 βαθμός γ. 3 ΝΑΙ = 1 βαθμός	
13. Καταναλώνει δύο ή περισσότερες μερίδες φρούτων ή λαχανικών τη μέρα ΟΧΙ = 0 βαθμοί, ΝΑΙ = 1 βαθμός	<input type="checkbox"/>

14. Μειώθηκε η πρόσληψη τροφής τους τελευταίους 3 μήνες λόγω απώλειας όρεξης, γαστρεντερικών διαταραχών, μασητικών προβλημάτων ή προβλημάτων κατάποσης; α. σοβαρή μείωση όρεξης = 0 βαθμοί β. μετρία μείωση όρεξης = 1 βαθμός γ. όχι μείωση όρεξης = 2 βαθμοί	<input type="checkbox"/>
15. Πόσα υγρά (νερό, χυμοί, καφές, γάλα...) καταναλώνονται την ημέρα α. λιγότερα από τρία φλιτζάνια τσαγιού = 0 βαθμοί β. 3-5 φλιτζάνια = 0.5 βαθμός γ. πάνω από 5 = 1 βαθμός	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
16. Τρόπος διατροφής: α. Δεν μπορεί να φάει χωρίς βοήθεια = 0 βαθμοί, β. τρώει μόνος αλλά με δυσκολία = 1 βαθμός γ. τρώει μόνος χωρίς πρόβλημα = 2 βαθμοί	<input type="checkbox"/>

Αυτοαξιολόγηση

17. Ο ίδιος θεωρεί ότι έχει πρόβλημα διατροφής; α. σοβαρό = 0 βαθμοί β. δεν ξέρει ή μέτριο = 1 βαθμός γ. δε θεωρεί ότι έχει πρόβλημα = 2 βαθμοί	<input type="checkbox"/>
18. Σε σύγκριση με άλλα άτομα της ηλικίας του, πως εκτιμάει την κατάσταση της υγείας του; α. όχι τόσο καλή = 0 βαθμοί β. δεν ξέρει = 0.5 βαθμός γ. εξ ίσου καλή = 1 βαθμός δ. καλύτερη = 2 βαθμοί	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

Συνολική Εκτίμηση (μέγιστο 30 βαθμοί)

ΔΕΙΚΤΗΣ ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΚΗΣ ΘΡΕΨΗΣ	
- ≥ 24 Καλή θρέψη <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- 17-23.5 Επίφοβη διατροφική κατάσταση <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- < 17 Κακή θρέψη <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Κατά τη διάρκεια της τελευταίας εβδομάδας:	Κοθόλου	Λίγο	Αρκετά	Πολύ
17. Είχατε διάρροια;	1	2	3	4
18. Αισθανόσασταν κουρασμένος/η;	1	2	3	4
19. Αισθανόσασταν πόνο κατά τη διάρκεια των καθημερινών σας ασχολιών;	1	2	3	4
20. Είχατε δυσκολία να συγκεντρωθείτε σε διάφορα πράγματα, όπως να διαβάσετε εφημερίδα ή να παρακολουθήσετε τηλεόραση;	1	2	3	4
21. Αισθανόσασταν υπερένταση;	1	2	3	4
22. Αισθανόσασταν στεναχώρια;	1	2	3	4
23. Αισθανόσασταν ευέξαπτος/η;	1	2	3	4
24. Αισθανόσασταν κατάθλιψη;	1	2	3	4
25. Είχατε δυσκολία να θυμηθείτε διάφορα πράγματα;	1	2	3	4
26. Η φυσική σας κατάσταση ή τα φάρμακα που παίρνατε για τη θεραπεία σας, εμπόδισαν την <u>οικογενειακή σας ζωή</u> ;	1	2	3	4
27. Η φυσική σας κατάσταση ή τα φάρμακα που παίρνατε για τη θεραπεία σας, εμπόδισαν τις <u>κοινωνικές σας εκδηλώσεις</u> (κοινωνική ζωή);	1	2	3	4
28. Η φυσική σας κατάσταση ή τα φάρμακα που παίρνατε για τη θεραπεία σας, σας προξένησαν οικονομικές δυσκολίες;	1	2	3	4

Για τις επόμενες ερωτήσεις παρακαλούμε βάλτε σε κύκλο τον αριθμό που σας ταιριάζει καλύτερα από το 1 έως το 7

29. Πώς θα εκτιμούσατε συνολικά την υγεία σας κατά τη διάρκεια της περασμένης εβδομάδας;

1 2 3 4 5 6 7

Πολύ κακή

Εξαιρετική

30. Πώς θα εκτιμούσατε συνολικά την ποιότητα ζωής σας κατά τη διάρκεια της περασμένης εβδομάδας;

1 2 3 4 5 6 7

Πολύ κακή

Εξαιρετική



EORTC QLQ - LC13

Οι ασθενείς αναφέρουν ορισμένες φορές ότι έχουν τα ακόλουθα συμπτώματα. Θα μπορούσατε να μας αναφέρετε σε ποιο βαθμό αισθανθήκατε τα ακόλουθα συμπτώματα κατά τη διάρκεια της προηγούμενης εβδομάδας; Για κάθε ερώτηση, βάλτε σε κύκλο τον αριθμό που ανταποκρίνεται καλύτερα στην απάντησή η οποία περιγράφει με μεγαλύτερη ακρίβεια την κατάστασή σας.

Κατά τη διάρκεια της τελευταίας εβδομάδας:	Καθόλου	Λίγο	Αρκετά	Πολύ
31. Πόσο βήξατε;	1	2	3	4
32. Βγάλατε αίμα με το βήχα;	1	2	3	4
33. Είχατε δύσπνοια σε ηρεμία;	1	2	3	4
34. Είχατε δύσπνοια στο βάδισμα;	1	2	3	4
35. Είχατε δύσπνοια στις σκάλες;	1	2	3	4
36. Σας πόνεσε ο λαιμός ή η γλώσσα;	1	2	3	4
37. Δυσκολευόσαστε να καταπιείτε;	1	2	3	4
38. Είχατε μυρμήγκιασμα στα χέρια ή στα πόδια;	1	2	3	4
39. Πέσανε τα μαλλιά σας;	1	2	3	4
40. Είχατε πόνο στο στήθος;	1	2	3	4
41. Είχατε πόνο σε χέρια ή πόδια;	1	2	3	4
42. Είχατε πόνο σε άλλο μέρος; Αν ναι που _____	1	2	3	4
43. Παίρνετε φάρμακα για τον πόνο;				
1 Όχι		2 Ναι		
Εαν Ναι, βοηθάνε;	1	2	3	4