



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΥΓΙΕΙΝΗΣ ΚΑΙ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑΣ

*«Ο ρόλος της σωματικής δραστηριότητας, της
σαρκοπενίας και της καρκινικής καχεξίας στην
επίπτωση και επιβίωση από καρκίνο: σχεδιασμός και
ανάλυση επιδημιολογικών, κλινικών και προκλινικών
δεδομένων»*

ΦΙΛΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ
ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ

2025



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΥΓΙΕΙΝΗΣ ΚΑΙ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑΣ

*«Ο ρόλος της σωματικής δραστηριότητας, της
σαρκοπενίας και της καρκινικής καχεξίας στην
επίπτωση και επιβίωση από καρκίνο: σχεδιασμός και
ανάλυση επιδημιολογικών, κλινικών και προκλινικών
δεδομένων»*

ΦΙΛΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ
ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ

2025

«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος)».

Ημερομηνία αίτησης του κ. Φίλη Παναγιώτη: 27-10-2021

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: Γ.Σ. αριθμ. 993α/17-12-2021

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων:

Τσιλίδης Κωνσταντίνος, Αναπληρωτής Καθηγητής Υγιεινής με έμφαση στην Επιδημιολογία του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλη:

Ντζάνη Ευαγγελία, Καθηγήτρια Υγιεινής με ιδιαίτερη έμφαση στην Επιδημιολογία του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μάουρι Ντάβιντε, Επίκουρος Καθηγητής Ογκολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Ημερομηνία ορισμού θέματος: Γ.Σ. αριθμ. 993α/17-12-2021

«Επίπτωση και επιβίωση από καρκίνο: ερευνώντας την συνιστώσα της σωματικής δραστηριότητας και των ενδογενών μηχανισμών της»

Τροποποίηση τίτλου θέματος διδακτορικής διατριβής: Γ.Σ. αριθμ. 1075α/26-09-2023

«Ο ρόλος της σωματικής δραστηριότητας, της σαρκωπενίας και της καρκινικής καχεξίας στην επίπτωση και επιβίωση από καρκίνο: σχεδιασμός και ανάλυση επιδημιολογικών, κλινικών και προκλινικών δεδομένων»

ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ: 1133α/28-01-2025

1. Τσιλίδης Κωνσταντίνος, Καθηγητής Υγιεινής με έμφαση στην Επιδημιολογία του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
2. Ντζάνη Ευαγγελία, Καθηγήτρια Υγιεινής με ιδιαίτερη έμφαση στην Επιδημιολογία του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
3. Μάουρι Ντάβιντε, Αναπληρωτής Καθηγητής Ογκολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
4. Πέσχος Δημήτριος, Καθηγητής Φυσιολογίας με έμφαση στην Κυτταρική Φυσιολογία του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
5. Τσάμης Κωνσταντίνος, Επίκουρος Καθηγητής Φυσιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
6. Φουκάκης Θεόδωρος, Professor of Oncology and Research group leader at Karolinska Comprehensive Cancer Center
7. Κωλέττας Ευάγγελος, Καθηγητής Μοριακής Κυτταρικής Βιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 31-01-2025

Ιωάννινα 12-05-2025

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Σπυρίδων Κονιτσιώτης

Καθηγητής Νευρολογίας



ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Ο Φίλης Παναγιώτης είναι απόφοιτος της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων με τελική ειδικότητα τη Παθολογική Ογκολογία. Η διδακτορική του διατριβή συντάχθηκε βασισμένη στην ιδέα που θέλει τον ασθενή με καρκίνο και τις ανάγκες του να βρίσκονται στο επίκεντρο της ογκολογικής φροντίδας, και όραμα για ένα μέλλον με «Υγιείς Ασθενείς», που χαρακτηρίζονται από πιο ευνοϊκή πρόγνωση, καλύτερη ανταπόκριση σε φαρμακευτικές και χειρουργικές παρεμβάσεις, καθώς και λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Η παρούσα διδακτορική διατριβή αποτελείται από τρεις συνιστώσες, τη σωματική δραστηριότητα σε ασθενείς με καρκίνο, τη σαρκοπενία και τη καρκινική καχεξία. Αντίστοιχα, εμπεριέχει τρία διακριτά ερευνητικά σκέλη: 1) σύνθεση και βαθμονόμηση τεκμηρίων από τη βιβλιογραφία, 2) σχεδιασμό και ανάλυση δεδομένων προοπτικής μελέτης κοόρτης, 3) μελέτη βασικής έρευνας με πειραματόζωα.

Είναι απαραίτητο να αποδοθούν ευχαριστήρια προς το Εργαστήριο Υγιεινής και Επιδημιολογίας, και ιδιαίτερα στον επιστημονικό υπεύθυνο αυτής της διδακτορικής διατριβής, τον Καθηγητή Τσιλίδη Κωνσταντίνο. Ιδιαίτερα ευχαριστήρια προς τη τριμελή επιτροπή, απαρτιζόμενη από τη Καθηγήτρια Ντζάνη Ευαγγελία και Καθηγητή Ντάβιντε Μάουρι, για τη καθοδήγηση που προσέφεραν, καθώς και στους εκλεκτούς συνεργάτες, Γεώργιο Μαρκοζάννες και Χρήστο Παπαγιαννόπουλο. Τέλος, ιδιαίτερα ευχαριστήρια αποδίδονται προς το Εργαστήριο Φυσιολογίας, και συγκεκριμένα στους Καθηγητές Πέσχο Δημήτριο και Τσάμη Κωνσταντίνο.

Από τη διδακτορική διατριβή προέκυψαν οι παρακάτω δημοσιεύσεις, που παρατίθενται εδώ ώστε να μπορεί να ανατρέξει οποιοσδήποτε ενδιαφερόμενος:

1. **Filis P**, Markozannes G, Chan DS, Mauri D, Foukakis T, Matikas A, Droufakou S, Pentheroudakis G, Tsilidis K. Grading the evidence for physical activity and any outcome in cancer survivors: An Umbrella review of 740 meta-analytic associations. **Crit Rev Oncol Hematol**. 2025 Mar;207:104602. doi: 10.1016/j.critrevonc.2024.104602. Epub 2024 Dec 25. PMID: 39730034.
2. **Filis P**, Papagiannopoulos CK, Markozannes G, Chalitsios CV, Zerdes I, Valachis A, Papandreou C, Christakoudi S, Tsilidis KK. Associations of sarcopenia, sarcopenia components and sarcopenic obesity with cancer incidence: A prospective cohort study of 414,094 participants in UK Biobank. **Int J Cancer**. 2025 May 21. doi: 10.1002/ijc.35480. Epub ahead of print. PMID: 40396701.
3. **Filis P**, Tzavellas NP, Stagikas D, Zachariou C, Lekkas P, Kosmas D, Dounousi E, Sarvas I, Ntzani E, Mauri D, Korompilias A, Simos YV, Tsamis KI, Peschos D. Longitudinal Muscle Biopsies Reveal Inter- and Intra-Subject Variability in Cancer Cachexia: Paving the Way for Biopsy-Guided Tailored Treatment. **Cancers (Basel)**. 2024 Mar 6;16(5):1075. doi: 10.3390/cancers16051075. PMID: 38473431; PMCID: PMC10931110.
4. **Filis P**, Peschos D, Simos YV, Filis N, Zachariou C, Stagikas D, Tsamis KI. The treatment interventions and targets of cancer cachexia research during the past decade: a systematic review of the literature. **Ann Gastroenterol**. 2025 Jan-Feb;38(1):85-92. doi: 10.20524/aog.2024.0918. Epub 2024 Oct 20. PMID: 39802285; PMCID: PMC11724389.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1. ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ, ΟΡΙΣΜΟΙ, ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ, ΣΚΟΠΟΣ

1.1 Σωματική Δραστηριότητα στον Καρκίνο.....	3
1.2 Σαρκοπενία στον Καρκίνο.....	7
1.3 Καρκινική Καχεξία.....	12

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

2. ΒΑΘΜΟΝΟΜΗΣΗ ΤΟΥ ΕΠΗΠΕΔΟΥ ΤΩΝ ΤΕΚΜΗΡΙΩΝ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΣΩΜΑΤΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΓΙΑ ΟΠΟΙΑΔΗΠΟΤΕ ΜΕΛΕΤΗΜΕΝΗ ΕΚΒΑΣΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ: ΜΙΑ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΥΠΟΥ ΟΜΠΡΕΛΑΣ ΜΕ 740 ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΤΙΚΕΣ ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ

2.1 Εισαγωγή	17
2.2 Υλικά και Μέθοδοι	20
2.3 Αποτελέσματα	26
2.4 Συζήτηση και Συμπεράσματα	39

3. ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ ΤΗΣ ΣΑΡΚΟΠΕΝΙΑΣ, ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΗΣ ΣΑΡΚΟΠΕΝΙΑΣ, ΚΑΙ ΤΗΣ ΣΑΡΚΟΠΕΝΙΚΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ ΜΕ ΤΗΝ ΕΠΗΤΩΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ: ΜΙΑ ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΚΟΟΡΤΗΣ 414.094 ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΩΝ ΣΤΗΝ UK BIOBANK

3.1 Εισαγωγή	43
3.2 Υλικά και Μέθοδοι	45
3.3 Αποτελέσματα	49
3.4 Συζήτηση και Συμπεράσματα	73

4. ΔΙΑΔΟΧΙΚΕΣ ΜΥΙΚΕΣ ΒΙΟΨΙΕΣ ΑΠΟΚΑΛΥΠΤΟΥΝ ΕΤΕΡΟΓΕΝΕΙΑ ΣΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΙΑ ΚΑΙ ΕΞΕΛΙΞΗ ΚΑΡΚΙΝΙΚΗΣ ΚΑΧΕΞΙΑΣ: ΑΝΟΙΓΟΝΤΑΣ ΤΟ ΔΡΟΜΟ ΓΙΑ ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΜΕΝΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΚΑΘΟΛΗΓΟΥΜΕΝΕΣ ΑΠΟ ΒΙΟΨΙΕΣ

4.1 Εισαγωγή	77
4.2 Υλικά και Μέθοδοι	78
4.3.1 Αποτελέσματα Ανασκόπησης	81
4.3.2 Αποτελέσματα Πειράματος	86
4.4 Συζήτηση και Συμπεράσματα	92

5. ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΤΙΚΑ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....

6. ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΣΤΑ ΕΛΛΗΝΙΚΑ

7. ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΣΤΑ ΑΓΓΛΙΚΑ (ABSTRACTS IN ENGLISH).....

8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

9. ΠΡΟΣΘΕΤΟΙ ΠΙΝΑΚΕΣ...../.....

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1. ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ, ΟΡΙΣΜΟΙ, ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ, ΣΚΟΠΟΣ

1.1 ΣΩΜΑΤΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ

Η διάγνωση του καρκίνου φέρει σοβαρές επιπτώσεις στη ζωή του ασθενούς. Ο φόβος της εξέλιξης του καρκίνου, της προόδου της νόσου και των παρενεργειών της συστηματικής θεραπείας επηρεάζει την ποιότητα ζωής καθώς και την ψυχική και σωματική υγεία των ασθενών με καρκίνο. Το άγχος, η κατάθλιψη και τα ενοχλητικά σωματικά συμπτώματα, όπως η κόπωση, η ναυτία, ο έμετος και η απώλεια μαλλιών, που βιώνουν οι ασθενείς με καρκίνο αναστέλλουν σημαντικά τη σωματική τους δραστηριότητα. Τα εμπόδια σωματικής δραστηριότητας που αντιμετωπίζουν οι ασθενείς με καρκίνο είναι ένα πολύ περίπλοκο ζήτημα, που συνδέεται με διάφορους παράγοντες, όπως η φύση, ο τύπος και η έκταση του καρκίνου, η παρουσία μεταστάσεων, η θεραπεία του καρκίνου και οι παρενέργειές του. Η στάση του ασθενούς στην ασθένειά του και η στρατηγική αντιμετώπισης του, καθώς και η κοινωνική και οικογενειακή υποστήριξη, έχουν τεράστιο αντίκτυπο στα κίνητρα και την ποιότητα ζωής του ασθενούς και συνεπώς στην προσπάθειά του να πραγματοποιεί τακτική σωματική δραστηριότητα. Επιπλέον, οι ασθενείς με καρκίνο συχνά ανησυχούν ότι η σωματική δραστηριότητα θα μπορούσε να έχει αρνητικό αντίκτυπο στην ασθένειά τους (1). Επιπλέον, είναι λιγότερο πρόθυμοι να συμπεριλάβουν την άσκηση στην καθιερωμένη θεραπεία του καρκίνου λόγω του φόβου ότι θα τους κάνει να αισθανθούν χειρότερα και λόγω της έλλειψης γνώσης των οφελών της σωματικής δραστηριότητας. Ωστόσο, πολυάριθμες μελέτες έχουν αναφέρει ότι η τυπική φροντίδα του καρκίνου σε συνδυασμό με τη σωματική δραστηριότητα είναι ανώτερη από την τυπική φαρμακολογική φροντίδα. Η σωματική δραστηριότητα βελτιώνει την καθημερινή λειτουργία των ασθενών με καρκίνο, μειώνει την κούραση, τις παρενέργειες εντατικών θεραπειών, το άγχος και την κατάθλιψη και βελτιώνει τη μυϊκή αντοχή και μάζα, επιτρέποντας έτσι στους ασθενείς να εκτελούν τις καθημερινές τους δραστηριότητες χωρίς δυσκολία. Επιπλέον, τα ευρήματα από τις μελέτες έδειξαν ότι η σωματική δραστηριότητα σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού, του παχέος εντέρου, του στομάχου και του ενδομητρίου (μείωση κινδύνου 10–20%) (2). Οι μελέτες δείχνουν ότι η σωματική δραστηριότητα μειώνει τον κίνδυνο θνησιμότητας κατά 40-50% για καρκίνους του μαστού, του παχέος εντέρου και του προστάτη (2).

Η κόπωση που σχετίζεται με τον καρκίνο είναι ένα σοβαρό και σύνθετο πρόβλημα που επηρεάζει την ποιότητα ζωής και τις καθημερινές δραστηριότητες των ασθενών με καρκίνο. Αν και, με βάση τα αποτελέσματα των μελετών, μπορεί να βγει το συμπέρασμα ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της κόπωσης και της τάσης για λιγότερη σωματική δραστηριότητα, δεν μπορεί να θεωρηθεί ως σαφής αιτία μείωσης της (3). Ωστόσο, η κόπωση έχει σημαντικό αντίκτυπο στη λειτουργία των ασθενών με καρκίνο και οι κλινικοί γιατροί θα πρέπει να στοχεύουν στη μείωση των επιπέδων κόπωσης. Πολυάριθμες μελέτες έχουν δείξει ότι η σωματική δραστηριότητα σχετίζεται με σημαντική μείωση της κόπωσης σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού, του παχέος εντέρου, των ωοθηκών και του προστάτη και σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα (4-6). Μια συστηματική ανασκόπηση από τους Cataldi et al. διαπίστωσε ότι η αερόβια άσκηση είναι πιο αποτελεσματική από άλλες θεραπείες στη μείωση της κόπωσης που σχετίζεται με τον καρκίνο. Η ανασκόπηση τους πρότεινε ότι η άσκηση πρέπει να εκτελείται τουλάχιστον 2 ημέρες την εβδομάδα για τουλάχιστον 8 εβδομάδες προκειμένου να επιτευχθούν τα καλύτερα αποτελέσματα και έδειξε ότι τα αποτελέσματα της άσκησης χαμηλής έως μέσης έντασης δεν διέφεραν μεταξύ γυναικών και ανδρών (7).

Σύμφωνα με το National Comprehensive Cancer Network (NCCN) και το American College of Sports Medicine (ACSM) (2018), η σωματική δραστηριότητα βελτιώνει την ποιότητα ζωής και τη σωματική και ψυχολογική ικανότητα σε ασθενείς με καρκίνο (7).

Η χημειοθεραπεία και η ακτινοθεραπεία έχουν αρνητικό αντίκτυπο σε πολλές πτυχές της ζωής των ασθενών με καρκίνο, μειώνοντας το ενδιαφέρον τους για σωματική δραστηριότητα και μειώνοντας την αποτελεσματικότητα της άσκησης. Μια μελέτη αποκάλυψε ότι οι ασθενείς με καρκίνο δυσκολεύονταν να κάνουν σωματική δραστηριότητα σε δημόσιους χώρους λόγω των παρενεργειών της θεραπείας τους, όπως η απώλεια μαλλιών, καθώς και ο φόβος της υπερθέρμανσης και των λοιμώξεων (8). Ωστόσο, η σωματική δραστηριότητα έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τις παρενέργειες της θεραπείας του καρκίνου. Είναι σημαντικό ότι η ευεργετική επίδραση μιας παρέμβασης σωματικής δραστηριότητας στη μείωση τέτοιων παρενεργειών της θεραπείας του καρκίνου όπως η κόπωση παρέμεινε ένα χρόνο μετά την παρέμβαση (3). Η χημειοθεραπεία δεν επηρεάζει μόνο την ποιότητα ζωής και συνοδεύεται από ανεπιθύμητες ενέργειες, αλλά έχει επίσης άμεσο αντίκτυπο στη φυσιολογία του ασθενούς. Μειώνει τη λειτουργία των μιτοχονδρίων μειώνοντας την οξειδωτική φωσφορυλίωση, με αποτέλεσμα τη σαρκοπενία. Επιπλέον, μπορεί να μειώσει τη λειτουργία των πνευμόνων(9). Έχει αποδειχθεί ότι η αερόβια άσκηση μετριάζει τον αντίκτυπο της θεραπείας του καρκίνου στις φυσιολογικές λειτουργίες. Η σωματική δραστηριότητα βοηθά στην αύξηση της ροής του αίματος, ενεργοποιεί το συμπαθητικό νευρικό σύστημα, ρυθμίζει το ενδοκρινικό σύστημα και κινητοποιεί τα κυτταροτοξικά λεμφοκύτταρα και τα κύτταρα NK, ασκώντας έτσι αντινεοπλασματική δράση. Επιπλέον, μειώνει τα επίπεδα γαλακτικού οξέος, τα οποία είναι παράγοντας για την προώθηση της ανάπτυξης του όγκου (10).

Τα αποτελέσματα από μια μελέτη των Cannioto et al. έδειξαν ότι οι ασθενείς με καρκίνο του μαστού που πληρούσαν τις ελάχιστες οδηγίες για σωματική δραστηριότητα τόσο πριν όσο και μετά τη διάγνωση είχαν >50% μειωμένους κινδύνους υποτροπής και θνησιμότητας από τον καρκίνο (11). Αυτά τα ευρήματα έχουν μεγάλη σημασία για την ανάπτυξη της κλινικής ογκολογίας, καθώς προτείνουν ότι οι κλινικοί γιατροί θα πρέπει να συμβουλεύουν τους ασθενείς τους να αυξήσουν τη σωματική τους δραστηριότητα αμέσως μετά τη διάγνωση, κάτι που θα είχε σημαντικά οφέλη. Ωστόσο, τα οφέλη από την τακτική ενασχόληση με τη σωματική δραστηριότητα δεν συνδέονται μόνο άμεσα με τη φροντίδα του καρκίνου, αλλά μεταφράζονται επίσης σε μειωμένο κίνδυνο συννοσηρότητας, βελτιωμένη καρδιαγγειακή λειτουργία και φυσική κατάσταση και επομένως βελτιωμένη ευεξία και καλύτερη καθημερινή λειτουργία.

Η σωματική δραστηριότητα μπορεί να βελτιώσει τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος κινητοποιώντας λευκοκύτταρα με αυξημένες λειτουργικές ικανότητες στην κυκλοφορία. Βοηθά στην εξάλειψη των δυσλειτουργικών T κυττάρων και βελτιώνει την αφθονία ορισμένων πληθυσμών T κυττάρων. Η σωματική δραστηριότητα μπορεί να έχει αντίκτυπο στο CTLA-4 (ανασταλτικό ανοσοποιητικό σημείο ελέγχου) και να παρέχει καλύτερη ανταπόκριση στην ανοσοθεραπεία σε ασθενείς με καρκίνο(12).

Όσον αφορά την ενσωμάτωση της άσκησης στη φροντίδα του καρκίνου και τη βελτίωση των αποτελεσμάτων της θεραπείας, είναι σημαντικό να κατανοήσουμε τον ρόλο της έντασης, της δόσης και του τρόπου άσκησης σε ασθενείς με καρκίνο. Είναι απαραίτητο να ληφθούν υπόψη οι ατομικές ανάγκες των ασθενών, ο τύπος καρκίνου που έχουν καθώς και η θεραπεία και το ιστορικό υγείας τους. Έχει διαπιστωθεί ότι όσο πιο γρήγορα ενσωματωθεί η σωματική δραστηριότητα στο θεραπευτικό σχέδιο του ασθενούς μετά τη διάγνωση, τόσο πιο αποτελεσματική είναι(13). Η άσκηση υψηλής έντασης δεν αντενδείκνυται για όλους τους ασθενείς με καρκίνο. Ως εκ τούτου, πρέπει να αποφεύγονται από όσους υποφέρουν από ναυτία και έμετο καθώς και από εκείνους που έχουν θρόμβωση που

σχετίζεται με κεντρικό καθήγηρα(14). Τα θετικά αποτελέσματα της άσκησης παρατηρούνται με συνεδρίες τουλάχιστον 20 λεπτών τις περισσότερες ημέρες της εβδομάδας (υπολογίζοντας τις προγραμματισμένες ημέρες ανάπαυσης και τις μη προγραμματισμένες ημέρες αδράνειας λόγω ενός από τα ακόλουθα εμπόδια: κόπωση, πόνος, έλλειψη κινήτρων]). Οι συστάσεις από το ACSM (**Εικόνα 1.1**), το NCCN και COSA συνιστούν συμμετοχή σε 150 λεπτά μέτριας έντασης αερόβια άσκηση, 3-5 συνεδρίες την εβδομάδα, καθώς και προπόνηση αντίστασης τουλάχιστον 2 ημέρες την εβδομάδα ως μέρος ένα πρόγραμμα διάρκειας 6–12 εβδομάδων (15-17). Συνιστάται επίσης οι παρεμβάσεις άσκησης, τουλάχιστον αρχικά, να επιβλέπονται από εκπαιδευτές άσκησης ή φυσιοθεραπευτές. Οι Cataldi et al. συνιστούν αύξηση της ποσότητας και της ποιότητας της άσκησης σε ασθενείς με καρκίνο παρακολουθώντας όλες τις παραμέτρους κατά τη διάρκεια των συνεδριών άσκησης. Τα άτομα που είναι υπεύθυνα για τη φροντίδα του καρκίνου θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τα αποτελέσματα των μελετών σχετικά με αυτό το θέμα, έτσι ώστε να σχεδιάζουν καλύτερα την ένταση και τον όγκο της άσκησης για τους ασθενείς τους (7). Ομοίως, το World Cancer Research Fund (WCRF) και το American Institute for Cancer Research (AICR) συνιστούν τη συμμετοχή σε τουλάχιστον 150 λεπτά μέτριας έντασης άσκησης την εβδομάδα, συμπεριλαμβανομένων ασκήσεων ενδυνάμωσης τουλάχιστον δύο φορές την εβδομάδα (18).

Πίνακας 1.1: Οδηγίες του Αμερικανικού Κολλεγίου Αθλητιατρικής (ACSM) για επιζώντες από καρκίνο

- 150 λεπτά/εβδομάδα μέτριας έντασης σωματική δραστηριότητα ή 75 λεπτά έντονης σωματικής δραστηριότητας
- Άσκηση ενδυνάμωσης (αντίστασης) 2 ή περισσότερες ημέρες την εβδομάδα με τη συμμετοχή όλων των μεγάλων μυϊκών ομάδων.
- Προσαρμόστε την άσκηση στην ικανότητα του ατόμου δίνοντας βάση σε:
 - χειρουργικές επιδράσεις (π.χ. λεμφοίδημα, μειωμένο εύρος κίνησης, πόνος),
 - παρενέργειες χημειοθεραπείας/ανοσοθεραπείας ή ακτινοβολίας (π.χ. ανοσοποιητικό σύστημα, κόπωση, περιφερική νευροπάθεια, αδυναμία)
- Οποιαδήποτε άσκηση είναι καλύτερη από καμία.
- Τα οφέλη της άσκησης υπερτερούν των κινδύνων.
- Ανατρέξτε σε προγράμματα φυσικοθεραπείας ή εργοθεραπείας, κοινοτικά ή κατ' οίκον προγράμματα.

Μια σημαντική πρόκληση για τους ασθενείς με καρκίνο είναι η ίδια η έναρξη της τακτικής σωματικής δραστηριότητας. Αυτό, με τη σειρά του, επηρεάζεται από τη στρατηγική για την αντιμετώπιση της ασθένειας. Οι στρατηγικές για την αντιμετώπιση του καρκίνου μπορεί να είναι εποικοδομητικές (π.χ. μαχητικό πνεύμα, θετικός επαναπροσδιορισμός) ή καταστροφικές (π.χ. αδυναμία, απελπισία, αγχώδης ενασχόληση). Η επιλογή μιας εποικοδομητικής στρατηγικής θα βοηθήσει στην έναρξη και στη διατήρηση της σωματικής δραστηριότητας, ενώ οι καταστροφικές στρατηγικές αποτελούν σημαντικό εμπόδιο για την έναρξη της σωματικής δραστηριότητας. Η αδυναμία και το άγχος που συνδέονται με τη διάγνωση του καρκίνου έχουν ως αποτέλεσμα ο ασθενής να υποκύψει στην ασθένεια. Αυτό μειώνει την ποιότητα ζωής του ασθενούς, καθιστώντας πιο δύσκολο για αυτούς να διατηρήσουν το κίνητρο για ενασχόληση με σωματική δραστηριότητα. Άλλα εμπόδια στη συμμετοχή στη σωματική δραστηριότητα που αναφέρθηκαν από ασθενείς με καρκίνο περιλαμβάνουν: κόπωση, επαγγελματικές δραστηριότητες και τη σχετική έλλειψη χρόνου, έντονος πόνος και κοινωνικά και περιβαλλοντικά εμπόδια - έλλειψη συντρόφου άσκησης, έλλειψη εγκαταστάσεων άσκησης, φόβος τραυματισμού, έλλειψη θέλησης, έλλειψη ενδιαφέροντος, έλλειψη εξοπλισμού και

έλλειψη εμπειρίας(19, 20). Ένα σχετικά μεγάλο ποσοστό ασθενών (περίπου 17,9%) αναφέρει την έλλειψη πρόσβασης σε πληροφορίες σχετικά με τον τρόπο άσκησης και το είδος της άσκησης που θα ήταν καλύτερο για αυτούς ως τον λόγο για τον οποίο δεν ασχολούνται με τη σωματική δραστηριότητα(20). Ένας άλλος λόγος για τον οποίο οι ασθενείς δεν ξεκινούν σωματική δραστηριότητα είναι η ανησυχία τους ότι ένα συγκεκριμένο είδος άσκησης αντενδείκνυται για αυτούς λόγω της ασθένειάς τους.

Είναι πολύ δύσκολο για τους ασθενείς να διατηρήσουν την κατάλληλη ένταση άσκησης, ειδικά εάν πάσχουν από χρόνιες συννοσηρότητες ή παρουσιάζουν ενοχλητικές παρενέργειες της θεραπείας του καρκίνου. Η εμφάνιση συννοσηροτήτων όπως η υπέρταση, η νεφρική νόσος, ο διαβήτης, η ηπατική νόσος ή η παχυσαρκία αυξάνεται στους επιζώντες του καρκίνου(21). Η παχυσαρκία, η οποία εμφανίζεται ιδιαίτερα σε άτομα που επιβιώνουν από καρκίνο του παχέος εντέρου και του μαστού, αυξάνει τον κίνδυνο καρδιακών παθήσεων και υπερχοληστερολαιμίας και επηρεάζει την επιβίωση(22). Γίνονται προσπάθειες να προσδιοριστεί ποια ένταση προπόνησης θα ήταν πιο ωφέλιμη για αυτούς τους ασθενείς όσον αφορά τη βελτίωση της ποιότητας ζωής τους και τη διατήρηση των κινήτρων τους για συμμετοχή στη σωματική δραστηριότητα. Όλα τα μέλη της ομάδας φροντίδας του καρκίνου θα πρέπει να προωθούν τη σωματική δραστηριότητα σε όλα τα στάδια της θεραπείας του καρκίνου. Η άσκηση θα πρέπει να εξατομικεύεται, να σχεδιάζεται και να προσαρμόζεται στον μεμονωμένο ασθενή και να προσαρμόζεται σε έναν συγκεκριμένο τύπο καρκίνου, καθώς προσφέρει σημαντικές δυνατότητες για τη μείωση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας από τον καρκίνο(23). Μελέτες δείχνουν ότι ο ευέλικτος χρόνος για συνεδρίες σωματικής δραστηριότητας, το χαμηλό κόστος και η κοντινή τοποθεσία στο σπίτι συνάντησαν το υψηλότερο ενδιαφέρον από τους ασθενείς και την καλύτερη συμμόρφωση(24). Η βιβλιογραφία που συζητήθηκε παραπάνω προτείνει ότι η σωματική δραστηριότητα έχει σημαντικό πολυδιάστατο αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής των ασθενών με καρκίνο και παίζει σημαντικό ρόλο στη βελτίωση της φροντίδας του καρκίνου, των αποτελεσμάτων της θεραπείας, στην αύξηση του χρόνου επιβίωσης και στη μείωση της θνησιμότητας σε αυτούς τους ασθενείς. Ως εκ τούτου, είναι σημαντικό οι κλινικές συστάσεις να επικεντρώνονται στην εκπαίδευση των ασθενών και στην προσπάθεια αλλαγής της στάσης τους απέναντι στην άσκηση(25). Είναι εξαιρετικά δύσκολο να βρεθεί ο καλύτερος τρόπος για να ενθαρρύνετε τους ασθενείς να ξεκινήσουν και να διατηρήσουν σωματικές δραστηριότητες. Ωστόσο, οι πάροχοι υγειονομικής περίθαλψης θα πρέπει να στοχεύουν στο να ενθαρρύνουν τους ασθενείς να ασκούνται. Μια επαρκής εκπαίδευση και επίδειξη πλεονεκτημάτων της άσκησης μπορεί να είναι το πρώτο βήμα που δεν πρέπει να περιορίζεται στην άσκηση χαμηλής έντασης. Η άσκηση υψηλής έντασης πρέπει να τους δίνει κίνητρο. Οι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να αφιερώνουν το χρόνο τους στους ασθενείς, να απαριθμούν τα εμπόδια με τα οποία παλεύουν οι καρκινοπαθείς και οι επιζώντες από καρκίνο και θα πρέπει να προσπαθήσουν να βρουν μια λύση για τη μείωση των φραγμών και να προτείνουν την κατάλληλη παρέμβαση. Η ψυχολογική βοήθεια θα μπορούσε να είναι ανεκτίμητη.

Η συστηματική ανασκόπηση τύπου ομπρέλα που πραγματοποιήθηκε στα πλαίσια αυτής της διατριβής έχει σκοπό να προσφέρει μια βάση αναφοράς για τη θέση της σωματικής δραστηριότητας στον καρκίνο τόσο για τους επαγγελματίες υγείας όσο και για τους ασθενείς.

1.2 ΣΑΡΚΟΠΕΝΙΑ

Η σαρκοπενία είναι μια κατάσταση που επηρεάζεται έντονα από τη σωματική δραστηριότητα. Η σαρκοπενία, που χαρακτηρίζεται από προοδευτική μείωση της μάζας και της λειτουργίας των σκελετικών μυών, σχετίζεται με κακή ποιότητα ζωής, αναπηρία και θνησιμότητα(26, 27). Τα πιο πρόσφατα και ευρέως αποδεκτά κριτήρια για τη σαρκοπενία από την Ευρωπαϊκή Ομάδα Εργασίας για τη Σαρκοπενία σε Ηλικιωμένους (EWGSOP) και την Ασιατική Ομάδα Εργασίας για τη Σαρκοπενία (AWGS), παρείχαν όρια τιμών για τον δείκτη σκελετικής μυϊκής μάζας (SMI) και τη δύναμη λαβής χεριού (HGS), ως μέτρα μυϊκής μάζας και δύναμης, αντίστοιχα, προσπαθώντας να ενοποιήσει την έρευνα της σαρκοπενίας κάτω από έναν κοινό ορισμό.

Διάφοροι παράγοντες όπως το μιτοχονδριακό οξειδωτικό στρες, η απόπτωση και πρωτεΐνες όπως η μυοστατίνη και οι φλεγμονώδεις κυτοκίνες εμπλέκονται στην παθογένεση της σαρκοπενίας(28). Η τακτική σωματική δραστηριότητα συνιστάται ως μια ασφαλής στρατηγική για την αντιμετώπιση της απώλειας μυϊκής μάζας και δύναμης που συμβαίνει με τη γήρανση(29). Η σωματική δραστηριότητα με τη μορφή αερόβιας άσκησης (ποδηλασία, χορός, αθλήματα), άσκηση με αντίσταση (squats, άρση βαρών) και συνδυασμός των δύο έχει αποδειχθεί ότι αποτρέπει τη μυϊκή ατροφία και παράγει ευεργετικά προληπτικά και θεραπευτικά αποτελέσματα μέσω διαφόρων μηχανισμών(30, 31). Αν και η σωματική δραστηριότητα μπορεί να επηρεάσει έμμεσα άλλες παραμέτρους υγείας, είναι ένας σημαντικός παράγοντας που σχετίζεται με τη μυϊκή δύναμη και μάζα(32). Μια προηγούμενη μετα-ανάλυση της σχέσης μεταξύ σαρκοπενίας και σωματική δραστηριότητα σε ηλικιωμένα άτομα έδειξε ότι η σωματική δραστηριότητα μειώνει τις πιθανότητες απόκτησης σαρκοπενίας στη μετέπειτα ζωή (33). Μια μεταγενέστερη μετα-ανάλυση σχετικά με τις επιπτώσεις της διατροφής και της σωματικής δραστηριότητας στη σαρκοπενία αποκάλυψε ότι η σωματική δραστηριότητα επηρέασε θετικά τη μυϊκή μάζα και τη λειτουργία σε υγιείς συμμετέχοντες, με πιο περιορισμένες τις επιδράσεις των συμπληρωμάτων διατροφής(34).

Αν και η παρουσία της σαρκοπενίας έχει συσχετιστεί με δυσμενείς εκβάσεις σε πολλές χρόνιες ασθένειες, πρόσφατα η επίδραση της σαρκοπενίας στην ογκολογία έχει αποκτήσει ιδιαίτερο ενδιαφέρον. Η αύξηση της έρευνας στον καρκίνο που σχετίζεται με τη σαρκοπενία τροφοδοτήθηκε σε μεγάλο βαθμό από την ευρεία διαθεσιμότητα απεικόνισης CT που λαμβάνεται ως μέρος της συνήθους φροντίδας στην ογκολογία και την ικανότητά της να χρησιμοποιείται σε πολυάριθμα αναδρομικά έργα που σχετίζονται με μελέτες σύστασης σώματος. Αν και το σωματικό βάρος και ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) ήταν τα πρώτα μέτρα που χρησιμοποιήθηκαν για τη μέτρηση της υγείας και της διατροφικής κατάστασης σε ασθενείς με καρκίνο και παραμένουν κοινά χρησιμοποιούμενα μέτρα στην κλινική πράξη, είναι ανακριβή ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς και δεν μπορούν να κάνουν διαφοροποίηση μεταξύ των διαφόρων τύπων ιστού(35). Υπάρχουν πλέον διαθέσιμες πολλαπλές τεχνικές και μεθοδολογίες που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αξιολόγηση της σύστασης του σώματος, που κυμαίνονται από απλά ανθρωπομετρικά μέτρα έως πιο προηγμένη μαγνητική τομογραφία.

Η σαρκοπενία είναι ιδιαίτερα συχνή στην ογκολογική κλινική πράξη, με πρώιμα αποτελέσματα να υποδηλώνουν επιπολασμό 11% έως 74% σε ενήλικες με καρκίνο ανάλογα με τον ορισμό που χρησιμοποιείται και τον πληθυσμό της μελέτης που ενδιαφέρει(36). Οι ασθενείς με καρκίνο και σαρκοπενία έχουν υψηλότερα ποσοστά σχεδόν όλων των ανεπιθύμητων εκβάσεων. Σε μια πρώιμη μετα-ανάλυση 7.843 ασθενών με συμπαγείς όγκους, η χαμηλή μυϊκή μάζα συσχετίστηκε με χειρότερη συνολική επιβίωση. Η επίδραση της χαμηλής μυϊκής μάζας στη

συνολική επιβίωση παρατηρήθηκε μεταξύ των διαφόρων τύπων καρκίνου και ανάλογα με τα στάδια της νόσου(36). Επιπλέον, πολλές μελέτες έχουν δείξει την αντίστροφη σχέση μεταξύ της μυϊκής μάζας και των ποσοστών τοξικότητας της χημειοθεραπείας, ιδιαίτερα για φάρμακα που χορηγούνται με βάση την επιφάνεια του σώματος.

Η σαρκοπενία μπορεί να υπάρχει μεμονωμένα ή ως συστατικό της καρκινικής καχεξίας. Μια άλλη πολυπαραγοντική πάθηση παρόμοια με τη σαρκοπενία, η καρκινική καχεξία, χαρακτηρίζεται από συνεχιζόμενη απώλεια της μάζας των σκελετικών μυών που μπορεί ή όχι να συνοδεύεται από απώλεια λιπώδους ιστού, εξασθένηση και αναιμία (37). Η καρκινική καχεξία προκαλείται από μια πολύπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ της ανορεξίας, του αυξημένου καταβολισμού πρωτεϊνών, της συστηματικής φλεγμονής και της αυξημένης ενεργειακής δαπάνης σε κατάσταση ηρεμίας. Υπάρχει μια σημαντική επικάλυψη στην παθοφυσιολογία της ανάπτυξης καχεξίας και σαρκοπενίας. Η φλεγμονώδης απόκριση είναι πιο έντονη στην καχεξία σε σύγκριση με τη σαρκοπενία. Το βασικό διαφοροποιητικό χαρακτηριστικό της καχεξίας είναι η αναγνώριση της υπερκαταβολικής κατάστασης και μιας αρνητικής ενεργειακής ανισορροπίας πρωτεΐνης που είναι δύσκολο να αντιστραφεί. Το φάσμα της καχεξίας αναγνωρίζει τρία στάδια - προκαχεξία, καχεξία και ανθεκτική καχεξία(38). Η προκαχεξία θα συνεπαγόταν απώλεια βάρους < 5%, ανορεξία και μεταβολική αλλαγή. Η διάγνωση της καχεξίας απαιτεί την ικανοποίηση ενός ή περισσότερων από τα ακόλουθα κριτήρια: απώλεια βάρους > 5% του συνολικού σωματικού βάρους σε διάστημα 6 μηνών, δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) < 20 kg/m² και απώλεια βάρους > 2% του συνολικού σωματικού βάρους, ή δείκτη μάζας σκελετικού μυός σύμφωνα με τα κριτήρια διάγνωσης για σαρκοπενία και απώλεια βάρους > 2% συνολικού σωματικού βάρους. Τέλος, το ανθεκτικό στάδιο ορίζεται από τον ενεργό καταβολισμό, τη μη ανταπόκριση στη θεραπεία και την κακή λειτουργική κατάσταση. Ενώ η καρκινική καχεξία χαρακτηρίζεται από απώλεια συνολικού σωματικού βάρους, η σαρκοπενία είναι ειδική για την απώλεια άλιπης μυϊκής μάζας. Ως εκ τούτου, ενώ ο καρκίνος και η σαρκοπενία μπορεί να συνυπάρχουν, είναι πιθανό η σαρκοπενία να εμφανιστεί ύπουλα μέσω της ταυτόχρονης απώλειας των σκελετικών μυών.

Ο Πίνακας 1.2 παρουσιάζει τους ορισμούς της σαρκοπενίας κατά την εξέλιξη της έρευνας μέσα στα έτη, ενώ ο Πίνακας 1.3 παρουσιάζει τους διαθέσιμους ορισμούς της καχεξίας στη βιβλιογραφία.

Τόσο η σαρκοπενία όσο και η καχεξία περιλαμβάνονται στη θεματική αυτής της διατριβής. Παρόλο που η σαρκοπενία κατόπιν της διάγνωσης του καρκίνου έχει μελετηθεί εκτενώς σε σχέση με μία πλειάδα δυσμενών εκβάσεων, υπάρχουν ελάχιστα δημοσιευμένα δεδομένα που αναδεικνύουν τη συσχέτιση της σαρκοπενίας με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου. Στο δεύτερο μέρος αυτής της διατριβής περιλαμβάνεται η πρώτη εργασία στη βιβλιογραφία που μελετά τη συσχέτιση της σαρκοπενίας με την εμφάνιση του καρκίνου χρησιμοποιώντας τον νέο επίσημο ορισμό της.

Πίνακας 1.2: Οι ορισμοί της σαρκοπενίας στη βιβλιογραφία και η εξέλιξη τους μέσα στο χρόνο

Συγγραφέας, έτος	Κριτήρια	Αναφορά
Newman 2003	Άλιπη μάζα/ύψος ² . -Όριο: 7,23 kg/h ² (άνδρες) και 5,67 kg/h ² (γυναίκες) Άπαχη μάζα προσαρμοσμένη στη λιπώδη μάζα συν το ύψος -Το 20ο εκατοστημόριο της κατανομής των υπολειμμάτων χρησιμοποιήθηκε ως όριο	(39)
Muscaritoli 2010 (ESPEN/SIG)	Συνδυασμένη παρουσία των δύο παρακάτω κριτηρίων: -Μια χαμηλή μυϊκή μάζα, δηλαδή ένα ποσοστό μυϊκής μάζας 2 τυπικές αποκλίσεις κάτω από το μέσο όρο που μετράται σε νεαρούς ενήλικες του ίδιου φύλου και εθνικής καταγωγής. -Χαμηλή ταχύτητα βάδισης, π.χ. ταχύτητα βάδισης κάτω από 0,8 m/s στη δοκιμή βάδισης 4 μέτρων.	(40)
Cruz-Jentoft 2010 (EWGSOP)	Η σαρκοπενία ορίζεται ως το κριτήριο 1 συν (κριτήριο 2 ή κριτήριο 3) 1) Χαμηλή μυϊκή μάζα: ALM/h ² (Γυναίκες: $\leq 5,67 \text{ kg/m}^2$; Άνδρες: $\leq 7,23 \text{ kg/m}^2$) 2) Χαμηλή μυϊκή δύναμη: δύναμη χειρολαβής (άνδρες: $<30 \text{ kg}$, γυναίκες: $<20 \text{ kg}$) 3) Χαμηλή φυσική απόδοση: ταχύτητα βάδισης $< 0,8 \text{ m/s}$ Η προσαρκοπενία ορίζεται μόνο ως το κριτήριο 1 Η σοβαρή σαρκοπενία περιλαμβάνει και τα 3 κριτήρια	(28)
Fielding 2011 (IWGS)	-Πρόσφατη ακούσια απώλεια βάρους ($>5\%$) -ALM/h ² (Γυναίκες: $\leq 5,67 \text{ kg/m}^2$, άνδρες: $\leq 7,23 \text{ kg/m}^2$) -Συνήθης ταχύτητα βάδισης $\leq 1,0 \text{ m/s}$	(41)
Morley 2011 (SCWD)	Σαρκοπενία με περιορισμένη κινητικότητα: -Μυϊκή απώλεια της οποίας η ταχύτητα βάδισης είναι ίση ή μικρότερη από 1 m/s ή κάποιος που περπατά λιγότερο από 400 m σε 6 λεπτά περπάτημα. -Η άπαχη μάζα διορθώθηκε για το ύψος στο τετράγωνο περισσότερων από 2 τυπικών αποκλίσεων κάτω από αυτό των υγιών ατόμων ηλικίας μεταξύ 20 και 30 ετών της ίδιας εθνικής ομάδας.	(42)
Chen 2014 (AWGS)	-Χαμηλή μυϊκή μάζα ASM/h ² Όρια DXA: 7,0 kg/m ² στους άνδρες και 5,4 kg/m ² στις γυναίκες Όρια BIA: 7,0 kg/m ² στους άνδρες και 5,7 kg/m ² στις γυναίκες -Χαμηλή μυϊκή δύναμη Όριο δύναμης χειρολαβής $<26 \text{ kg}$ για άνδρες και $<18 \text{ kg}$ για γυναίκες -Χαμηλή φυσική απόδοση Ταχύτητα βάδισης $< 0,8 \text{ m/s}$	(43)
Studenski 2014 (FNIH)	-ALM προσαρμοσμένο για ΔΜΣ Όρια: $<0,789$ στους άνδρες και $<0,512$ στις γυναίκες -Αδυναμία Όρια δύναμης λαβής: $<26 \text{ kg}$ στους άνδρες και $<16 \text{ kg}$ στις γυναίκες	(44)
Cruz-Jentoft 2019 (EWGSOP2)	Η πιθανή σαρκοπενία προσδιορίζεται από το κριτήριο 1. Η διάγνωση επιβεβαιώνεται με πρόσθετη τεκμηρίωση του Κριτηρίου 2. Εάν πληρούνται όλα τα κριτήρια 1, 2 και 3, η σαρκοπενία θεωρείται σοβαρή. 1) Χαμηλή αντοχή Δύναμη λαβής (Γυναίκες: $< 16 \text{ kg}$, άντρες: $< 27 \text{ kg}$) Έγερση από καρέκλα (> 15 δευτ. για πέντε ανυψώσεις) 2) Χαμηλή μυϊκή μάζα ALM (Γυναίκες: $< 15 \text{ kg}$, άνδρες: $< 20 \text{ kg}$) ALM/h ² (Γυναίκες: $< 5,5 \text{ kg/m}^2$, άνδρες: $< 7,0 \text{ kg/m}^2$) 3) Χαμηλή απόδοση Ταχύτητα βάδισης ($\leq 0,8 \text{ m/s}$) SPPB (≤ 8 βαθμοί)	(45)

	TUG (≥ 20 s) Δοκιμή βάδισης 400 m (Μη ολοκλήρωση ή ≥ 6 λεπτά για ολοκλήρωση)	
Bhasin 2020 (SDOC)	-Χαμηλή δύναμη λαβής (Γυναίκες: < 20 kg, άνδρες: $< 35,5$ kg) -Χαμηλή ταχύτητα βάδισης ($< 0,8$ m/s) -Η άλιπη μάζα που μετρήθηκε με DXA δεν συσχετίστηκε με δυσμενή αποτελέσματα που σχετίζονται με την υγεία	(46)
Συντομογραφία: ALM = Appendicular Lean Mass; ht = ύψος; ΔΜΣ = Δείκτης Μάζας Σώματος; DXA = Μέθοδος διπλής ενεργειακής απορρόφησης. BIA = Ανάλυση βιοηλεκτρικής αντίστασης. TUG = Timed Up and Go.		

Πίνακας 1.3: Ορισμοί της καχεξίας στη βιβλιογραφία και η εξέλιξη τους μέσα στο χρόνο		
Συγγραφέας, έτος	Κριτήρια	Reference
Fearon 2006 (Ομάδα μελέτης για την καχεξία του καρκίνου)	Πρέπει να πληρούνται τουλάχιστον 2 κριτήρια: απώλεια βάρους $\geq 10\%$, πρόσληψη τροφής ≤ 1500 kcal/ημέρα CRP ≥ 10 mg/L	(47)
Evans 2008 (Εταιρεία Καχεξίας)	Απώλεια βάρους τουλάχιστον 5% σε 12 μήνες ή λιγότερο σε την παρουσία υποκείμενης νόσου (ή ΔΜΣ < 20 kg/m ²) Συν τρία από τα ακόλουθα κριτήρια: -Μειωμένη μυϊκή δύναμη (χαμηλότερη τριτοβάθμια) -Κούραση -Ανορεξία -Χαμηλός δείκτης μάζας χωρίς λιπαρά -Μη φυσιολογική βιοχημεία • Αυξημένοι δείκτες φλεγμονής (CRP $>5,0$ mg/l, IL-6 $>4,0$ pg/mL); • Αναιμία (HGB <12 g/dl); • Χαμηλή λευκωματίνη ορού (Alb $<3,2$ g/dl)	(48)
Bozzetti 2009 (ομάδα εργασίας SCRINIO)	Απώλεια βάρους $\geq 10\%$ και -Παρουσία τουλάχιστον 1 συμπτώματος του ανορεξία, κούραση, ή πρώιμο κορεσμό.	(49)
Muscaritoli 2010 (Ομάδα Ειδικών Ενδιαφερόντων-SIG)	Καχεξία όπως ορίζεται από τον Evans 2008 Η προκαχεξία ορίζεται με βάση όλα τα ακόλουθα: (α) υποκείμενη χρόνια νόσο (β) ακούσια απώλεια βάρους 5% του συνήθους σωματικού βάρους κατά τη διάρκεια της τελευταίους 6 μήνες (γ) χρόνια ή υποτροπιάζουσα συστηματική φλεγμονώδη απόκριση (δ) ανορεξία ή συμπτώματα που σχετίζονται με την ανορεξία.	(40)
Fearon 2011 (European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC), the Society on Cachexia and Wasting Disorders, the National Cancer Research Institute (NCRI) Palliative Care Clinical Studies Group (UK), and the European Society for Clinical Nutrition and	Καχεξία -Απώλεια βάρους $>5\%$ τους τελευταίους 6 μήνες (σε απουσία της απλής πείνας). ή -ΔΜΣ <20 και οποιοσδήποτε βαθμός απώλειας βάρους $>2\%$; ή -Συνεπής δείκτης άλιπης μυϊκής μάζας σύμφωνα με τα κριτήρια σαρκοπενίας (άνδρας $<7,26$ kg/m ² , γυναίκα $<5,45$ kg/m ²) και οποιοδήποτε βαθμό απώλειας βάρους $>2\%$ Προκαχεξία - Απώλεια βάρους $\leq 5\%$ -Ανορεξία και μεταβολική αλλαγή	(38)

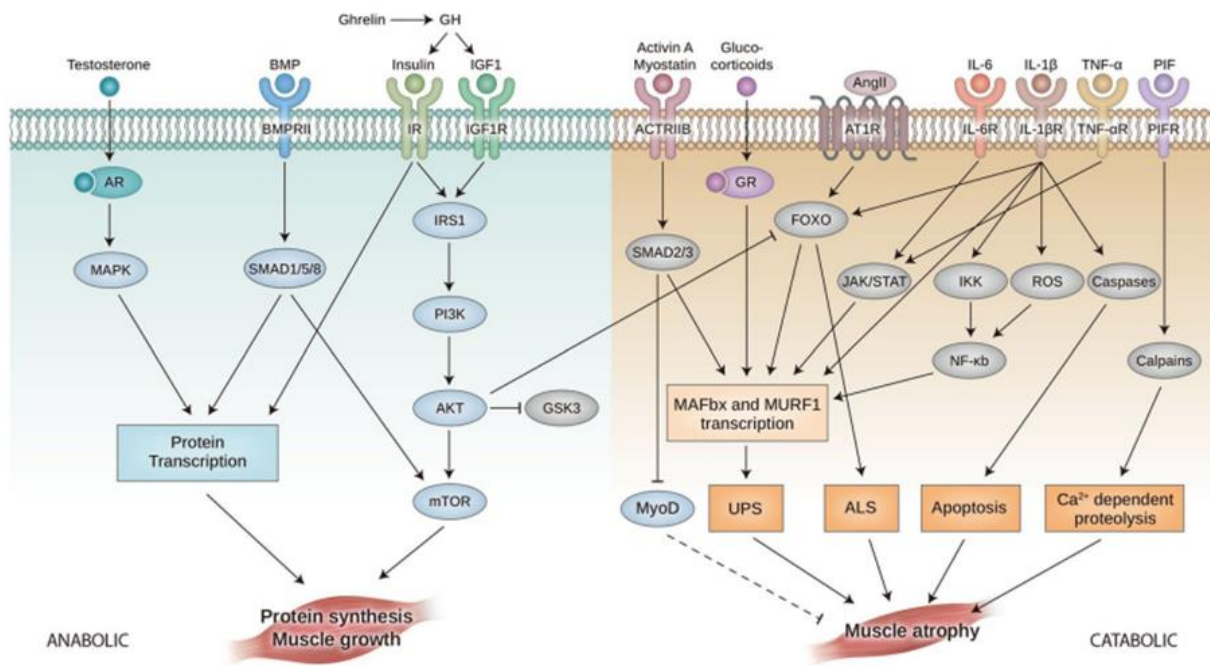
Metabolism Special Interest Group on Cachexia contributed to this study)	Ανθεκτική Καχεξία -Μεταβλητός βαθμός καχεξίας -Καρκίνος τόσο προκαταβολική όσο και μη ανταποκρινόμενη στην αντικαρκινική θεραπεία -Χαμηλή βαθμολογία απόδοσης - <3 μήνες αναμενόμενη επιβίωση	
Cederholm 2017 (The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism-ESPEN)	Η καχεξία είναι συνώνυμο του υποσιτισμού που σχετίζεται με χρόνια νόσο και φλεγμονή. -Υποσιτισμός -Ταυτόχρονη παρουσία υποκείμενου νοσήματος -Βιοχημικοί δείκτες είτε συνεχιζόμενης είτε υποτροπιάζουσας φλεγμονής (αυξημένες συγκεντρώσεις CRP ορού και/ή μειωμένες συγκεντρώσεις λευκοματίνης στον ορό)	(50)
Arends 2021 (Ευρωπαϊκή Εταιρεία Ιατρικής Ογκολογίας-ESMO)	Ένας υποτύπος υποσιτισμού που σχετίζεται με νόσο που προσδιορίζεται από έλεγχο υποσιτισμού, τουλάχιστον ένα φαινοτυπικό κριτήριο και συστηματική φλεγμονή: • Υποχρεωτικός έλεγχος Κίνδυνος υποσιτισμού που προβλέπεται από ένα επικυρωμένο τεστ προσυμπτωματικού ελέγχου, π.χ. NRS-2002, MUST, SNAQ, MST ή άλλο • Φαινοτυπικά κριτήρια Απώλεια ή χαμηλή μάζα σώματος όπως ορίζεται από τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα: A1: απώλεια βάρους >5% σε 6 μήνες A2: δείκτης μάζας σώματος κάτω από 20 kg/m ² A3: χαμηλή μυϊκή μάζα • Αιτιολογικά κριτήρια Αυξημένος καταβολισμός (τύπος καχεξίας): αυξημένη οξεία ή χρόνια συστηματική φλεγμονή	(51)

1.3 ΚΑΡΚΙΝΙΚΗ ΚΑΧΕΞΙΑ

Η καχεξία είναι ένα πολυπαραγοντικό σύνδρομο, που χαρακτηρίζεται από συνεχιζόμενη απώλεια σκελετικής μυϊκής μάζας (με ή χωρίς απώλεια λιπώδους μάζας), που οδηγεί σε προοδευτική λειτουργική έκπτωση(38). Αυτή η κατάσταση έχει συσχετιστεί έντονα με τον καρκίνο, σημειώνεται ότι εμφανίζεται σε έως και 80% των περιπτώσεων ανάλογα με τον τύπο του καρκίνου(52). Η καχεξία του καρκίνου έχει περιγραφεί ως η κύρια αιτία για περισσότερο από το 30% των θανάτων ασθενών με καρκίνο(53), ενώ ο αριθμός αυτός προβλέπεται να αυξηθεί τα επόμενα χρόνια(54). Επιπλέον, η καρκινική καχεξία έχει συσχετιστεί με αρνητικές επιπτώσεις σε διάφορες πτυχές της ποιότητας ζωής, συμπεριλαμβανομένης της κατάθλιψης, του άγχους, της σωματικής λειτουργίας, της γνωστικής λειτουργίας, καθώς και της συναισθηματικής και κοινωνικής λειτουργίας(55).

Οι επιβλαβείς επιπτώσεις της καχεξίας του καρκίνου πυροδότησε αυξανόμενο ενθουσιασμό στην ερευνητική κοινότητα για παρεμβάσεις πρόληψης και θεραπείας ασθενειών. Η καρκινική καχεξία ορίζεται από μια πληθώρα μεσολαβητών, σηματοδοτικών και μεταβολικών οδών(56, 57). Η κατανόηση αυτών των πολύπλοκων μηχανισμών μπορεί να διευκολύνει την ανάπτυξη στρατηγικών διαχείρισης αυτής της μυϊκής κατάστασης. Θα μπορούσε να υπονοηθεί, ότι επί του παρόντος, το οπλοστάσιο θεραπείας της καρκινικής καχεξίας αποτελείται από τρεις ευρείες κατηγορίες, συμπεριλαμβανομένων των φαρμακευτικών(58), διατροφικών(59), και παρεμβάσεων άσκησης(60). Ωστόσο, μόνο ένας περιορισμένος αριθμός από αυτές τις παρεμβάσεις έχει εγκριθεί ως μέρος των κατευθυντήριων οδηγιών διαχείρισης(61, 62).

Οι οδοί που ρυθμίζουν την ομοιόσταση των σκελετικών μυών έχουν περιγραφεί λεπτομερώς (**Εικόνα 1.1**)(63). Η πειραματική έρευνα για την καχεξία του καρκίνου εξελίσσεται ταχέως προκειμένου να παρέχει νέες παρεμβάσεις που στοχεύουν σε αυτά τα μονοπάτια ενδιαφέροντος. Η ακριβής τεκμηρίωση αυτών των αποτελεσμάτων θεωρείται υψίστης σημασίας για την εφαρμογή καινοτόμων θεραπευτικών στρατηγικών στις κλινικές δοκιμές και τελικά στην κλινική πρακτική(64).



Εικόνα 1.1: Η αναβολική και η καταβολική οδός που ρυθμίζουν την ομοιόσταση των σκελετικών μυών. Εικόνα από "Cancer cachexia: molecular mechanisms and treatment strategies", από τους T. Setiawan et al., J Hematol Oncol, 2023; 16:54, <https://doi.org/10.1186/s13045-023-01454-0>. Creative Commons Attribution 4.0 International License, <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. Συντομογραφίες: GH, αυξητική ορμόνη; IGF1R, υποδοχέας IGF1; IR, υποδοχέας ινσουλίνης; BMP, μορφογενετική πρωτεΐνη οστών; BMPRII, BMP υποδοχέας II; AR, υποδοχέας ανδρογόνων; ActRIIB, υποδοχέας ακτιβίνης τύπου II. AngII, Αγγειοτασίνη II; AT1R, υποδοχείς αγγειοτενσίνης II τύπου I. IL-6R, υποδοχέας ιντερλευκίνης 6; IL1bR, υποδοχέας IL1b; TNFaR, υποδοχέας TNF; PIF, παράγοντας που προκαλεί πρωτεόλυση. PIFR, υποδοχέας παράγοντα που προκαλεί πρωτεόλυση. GR, υποδοχέας γλυκοκορτικοειδών; ROS, αντιδραστικά είδη οξυγόνου; UPS, σύστημα ουβικιτίνης (Ub)-πρωτεασώματος. και ALS, σύστημα αυτοφαγίας-λυσosώματος. Οι διακεκομμένες γραμμές υποδεικνύουν ανασταλμένες οδούς.

Το σύστημα πρωτεασώματος ουβικιτίνης (UPS) έχει χρησιμεύσει ως ένας από τους πιο χρησιμοποιούμενους στόχους για τις θεραπείες της καχεξίας του καρκίνου. Το UPS είναι το κύριο σύστημα αποικοδόμησης πρωτεΐνης στα ευκαρυωτικά κύτταρα, επισημαίνοντας πρωτεΐνες με αλυσίδες πολυουβικιτίνης και τις μεταφέρουν στο πρωτεάσωμα 26S για αποικοδόμηση(65-67). Η ενεργοποίηση του UPS στους σκελετικούς μυς οδηγεί στην υποβάθμιση των δομικών και συστατικών πρωτεϊνών, με αποτέλεσμα την ατροφία και τη μειωμένη μυϊκή λειτουργία(68). Η συσσώρευση στοιχείων υπογραμμίζει τον κρίσιμο ρόλο των απορυθμισμένων λιγασών ουβικιτίνης σε διαδικασίες που σχετίζονται με την έναρξη και την εξέλιξη του καρκίνου(69), ενώ οι αναστολές UPS κερδίζουν συνεχώς έδαφος ως μέρος του οπλοστασίου για τη θεραπεία του καρκίνου. Αρκετές μελέτες έχουν τώρα προτείνει ότι ένας από τους πιο σημαντικούς παράγοντες για την πρόκληση μυϊκής απώλειας στην καρκινική καχεξία είναι η ανοδική ρύθμιση της οδού UPS(70, 71).

Η λειτουργία του UPS ενεργοποιείται από έναν ενζυματικό καταρράκτη, ο οποίος αποτελείται από το ένζυμο ενεργοποίησης της ουβικιτίνης (HAE ή E1), το ένζυμο σύζευξης ουβικιτίνης (UBC ή E2) και τη λιγάση ουβικιτίνης (E3).(67, 72). Η ειδική για τον μυ E3 λιγάση πρωτεΐνη RING -1 (MuRF1) και η MAFbx/Atrogin-1 αποτελούν τις δύο βασικές λιγάσες που προσδιορίζουν τις μυϊκές πρωτεΐνες, προκειμένου να αποικοδομηθούν από το UPS στον σκελετικό μυ.(73). Τα MuRF1 και Atrogin-1 ρυθμίζονται από μια ποικιλία οδών σηματοδότησης, συμπεριλαμβανομένων των NF-κΒ, IL-6 και της οδού MAPK p38(74, 75). Δεδομένου ότι το MURF1 και το Atrogin-1 ελέγχουν άμεσα την αποικοδόμηση των πρωτεϊνών που οδηγούν σε καχεξία, η αναστολή τους έχει προταθεί ότι έχει τη δυνατότητα να διατηρήσει τα επίπεδα πρωτεΐνης και να διατηρήσει τη μυϊκή μάζα χωρίς ανεπιθύμητες παρενέργειες(76). Πράγματι, μέσω της συστηματικής ανασκόπησης της βιβλιογραφίας, βρήκαμε ότι τα MURF1 και Atrogin-1, καθώς και οι αντίστοιχες ρυθμιστικές οδοί σηματοδότησης όπως η IL-6, η NF-κΒ και η MAPK, έχουν χρησιμοποιηθεί με συνέπεια ως στόχοι έρευνας για την καρκινική καχεξία.

Μετά το UPS, μια άλλη οδός σηματοδότησης που χρησιμεύει ως ουσιαστικός παράγοντας στην υποβάθμιση των σκελετικών μυών είναι η λυσοσωμική οδός αυτοφαγίας (ALP).Η αυτοφαγία είναι μια κρίσιμη διαδικασία, η οποία χρησιμεύει στην επιλεκτική εξάλειψη των κατεστραμμένων οργανιδίων και στην αποικοδόμηση των πρωτεϊνών που έχουν διπλωθεί σωστά(77). Λειτουργώντας ως αισθητήρες, το mTOR και το AMPK είναι βασικοί ρυθμιστές της αυτοφαγίας, ζωτικής σημασίας για τη διατήρηση της κυτταρικής ενεργειακής ισορροπίας(78, 79). Ο ρόλος της αυτοφαγίας στη μεσολάβηση της απώλειας των σκελετικών μυών και της εξέλιξης της καχεξίας έχει συγκεντρώσει αυξανόμενο ενδιαφέρον(70, 71). Τα συσσωρευμένα στοιχεία υπογραμμίζουν μια σημαντική αύξηση της αυτοφαγίας κατά τη διάρκεια της καρκινικής καχεξίας(80). Το FOXO3, που αναγνωρίζεται ως ο κύριος μεταγραφικός παράγοντας που προκαλεί αυτοφαγία, ρυθμίζει την έκφραση βασικών γονιδίων αυτοφαγίας όπως τα LC3 και Bnip3(81). Η ενεργοποίηση του FOXO3 διεγείρει τις αυτοφαγικές λυσοσωμικές οδούς μειώνοντας την οδό σηματοδότησης IGF1/PI3K/AKT μέσω mTOR και μηχανισμών που εξαρτώνται από τη μεταγραφή(81). Επιπλέον, το οξειδωτικό στρες έχει συνδεθεί με την επαγωγή της έκφρασης ATG7 στην αυτοφαγική λυσοσωμική οδό, που σχετίζεται με την οδό MAPK p38 σε άλλη μελέτη(75).

Γενικά, το αυξημένο οξειδωτικό στρες συμβάλλει σε μηχανισμούς που ευνοούν τη διάσπαση των πρωτεϊνών έναντι της πρωτεϊνικής σύνθεσης μέσω της αυξημένης δραστηριότητας πρωτεασώματος ουβικιτίνης, της μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας και της απορύθμισης της αυτοφαγίας, καθιστώντας την έτσι πιθανό στόχο για τη

θεραπεία της καχεξίας(82). Η βλάβη στα μιτοχόνδρια από προ-οξειδωτικά είδη πυροδοτεί έναν καταρράκτη γεγονότων, συμπεριλαμβανομένης της αυξημένης παραγωγής ROS και επαγωγής μιτοφαγίας, επηρεάζοντας τελικά τη μιτοχονδριακή αφθονία στον μυϊκό ιστό(83, 84). Δεδομένου ότι τα μιτοχόνδρια διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στην παραγωγή ενέργειας που απαιτείται για τη σύσπαση των μυών, οι διαταραχές στην ισορροπία τους επηρεάζουν αρνητικά τη μυϊκή λειτουργία. Συγκεκριμένα, μελέτες έχουν αναφέρει δομικές αλλοιώσεις στην δομή των μιτοχονδρίων στους σκελετικούς μύς των ξενιστών καρκινώματος Lewis Lung Carcinoma (LLC) και Colon-26 (C26), οι οποίες μπορούν να αποδοθούν σε μιτοχονδριακή δυσλειτουργία(85). Επιπλέον, υπάρχουν ενδείξεις αυξημένης δραστηριότητας μιτοφαγίας στον καχεκτικό σκελετικό μυ(86). Αυτές οι δομικές αλλαγές συχνά συμπίπτουν με μειώσεις της οξειδωτικής ικανότητας, όπως υποδεικνύεται από αλλαγές στη δραστηριότητα βασικών ενζύμων όπως η ηλεκτρική αφυδρογονάση (SDH) και η πυροσταφυλική αφυδρογονάση (PDH), αμφότερα ζωτικής σημασίας για τον κύκλο του τρικαρβοξυλικού οξέος (TCA). Επιπλέον, η ρύθμιση της πυροσταφυλικής αφυδρογονάσης κινάσης (PDK)-4, που εμπλέκεται στη ρύθμιση του μεταβολισμού της κυτταρικής ενέργειας, συμβάλλει σε αυτές τις μεταβολικές αλλαγές(87). Συλλογικά, αυτές οι αλλαγές οδηγούν στη συσσώρευση ενδομυϊκού λίπους που παρατηρείται σε καχεκτικά ποντίκια(88).

Εκτός από τους αναφερόμενους καταβολικούς μηχανισμούς, δεν πρέπει να παραμελούνται οι αναβολικές οδοί που είναι υπεύθυνες για τη διέγερση της μυϊκής ανάπτυξης, καθώς και τη συσσώρευση πρωτεϊνών και οργανιδίων στο κυτταρόπλασμα. Ο mTOR χρησιμεύει ως βασικός παράγοντας στη ρύθμιση της ανάπτυξης και λειτουργεί ως βασικός ρυθμιστής των θρεπτικών συστατικών και των αντιδράσεων στο στρες(89). Αποτελούμενο από το σύμπλεγμα mTOR 1 (mTORC1) και το σύμπλοκο mTOR 2 (mTORC2), το mTORC1 επιβλέπει κυρίως τις αναβολικές διεργασίες, συμπεριλαμβανομένης της πρωτεϊνσύνθεσης, της ριβοσωμικής και της μιτοχονδριακής βιογένεσης, ενώ το mTORC2 εμπλέκεται στη διατήρηση της ομοιόστασης της γλυκόζης και των λιπιδίων(89). Το mTORC1 παίζει κρίσιμο ρόλο στη μεταβολική ισορροπία ενεργοποιώντας το 4E-BP1, το οποίο στη συνέχεια ενεργοποιεί την έκφραση του FGF21 και ενισχύει τη μετάφραση του ενεργοποιημένου από τον πολλαπλασιαστή υπεροξισώματος υποδοχέα γ συνενεργοποιητή-1α (PGC-1α), προάγοντας έτσι τη βιογένεση των μιτοχονδρίων και την οξειδωτική λειτουργία(89, 90). Μελέτες δείχνουν ότι στην καρκινική καχεξία, τα αυξημένα επίπεδα IL-6 καταστέλλουν την ενεργοποίηση του mTORC1 διεγείροντας την ενεργοποιημένη από AMP πρωτεϊνική κινάση (AMPK)(91). Επιπλέον, η ενεργοποίηση της οδού mTOR μέσω του αυξητικού παράγοντα-1 (IGF1) μειώνεται σε ποντίκια που φέρουν όγκους με καρκινική καχεξία(92). Η ινσουλίνη και το IGF1 ξεκινούν έναν καταρράκτη φωσφορυλίωσης που περιλαμβάνει βασικούς ρυθμιστές ζωτικής σημασίας για την ανάπτυξη, τη διαφοροποίηση και την ομοιόσταση των σκελετικών μυών(93). Στο πλαίσιο της καρκινικής καχεξίας, η αντίσταση στην ινσουλίνη σχετίζεται με μειωμένη ανοχή γλυκόζης και ευαισθησία στην ινσουλίνη, οδηγώντας σε μειωμένη πρόσληψη γλυκόζης(94). Η αντίσταση στην ινσουλίνη συσχετίζεται με μειωμένη φωσφορυλίωση της P13K και της Akt, η οποία κανονικά αναστέλλει την απελευθέρωση του FoxO και της κασπάσης-3, επιτρέποντας έτσι αυξημένη πρωτεολυτική δραστηριότητα(95).

Δεν πρέπει να παραληφθεί η σημασία των μη φαρμακολογικών παρεμβάσεων για τη ρύθμιση μιας πληθώρας οδών σηματοδότησης για την καρκινική καχεξία, τονίζοντας ότι το ενδιαφέρον για αυτούς τους στόχους δεν πρέπει να μονοπωλείται από φαρμακευτικές θεραπείες. Οι παρεμβάσεις άσκησης έχουν ήδη περιγραφεί ότι επηρεάζουν θετικά και ελέγχουν τη συστηματική φλεγμονή, προκαλούν πρωτεϊνική σύνθεση όταν διαταράσσεται η σηματοδότηση Akt/mTORC1 ή κατά τη συστηματική υπερέκφραση της IL-6 βελτιώνοντας τη σηματοδότηση mTORC1, προάγουν

την έκφραση πολλών μιτοχονδριακών πρωτεϊνών όπως PGC-1α, TFAM και NRF, που μπορεί να οδηγήσει στη βελτίωση της οξειδωτικής ικανότητας των μυών, καθώς και για τη ρύθμιση του υπογοναδισμού επηρεάζοντας τις κυκλοφορούσες ορμόνες φύλου και προάγοντας την έκφραση των υποδοχέων ανδρογόνων(91, 96). Η διατροφική υποστήριξη στην καρκινική καχεξία στοχεύει στην αποκατάσταση του ενεργειακού ισοζυγίου και στην πρόληψη της καθαρής διάσπασης των πρωτεϊνών, όλα αυτά αποφεύγοντας τη διέγερση της ανάπτυξης του όγκου ή την παρέμβαση σε αντικαρκινικές θεραπείες(97). Η επίτευξη ενός καθαρού θετικού ισοζυγίου πρωτεΐνης περιλαμβάνει την επιλογή θρεπτικών συστατικών που εξουδετερώνουν τα καταβολικά σήματα και προάγουν τις αναβολικές οδούς(98). Για την προώθηση ενός αναβολικού περιβάλλοντος, είναι απαραίτητο να διασφαλιστεί επαρκής θερμιδική πρόσληψη και θρεπτική σύνθεση, καθώς χωρίς επαρκή διαθεσιμότητα θρεπτικών συστατικών, ακόμη και τα πιο ισχυρά αναβολικά σήματα μπορεί να μην καταφέρουν να διατηρήσουν τη μυϊκή μάζα ή να προκαλέσουν μυϊκή ανάπτυξη(99).

Είναι ξεκάθαρο ότι υπάρχουν πληθώρα διαθέσιμων στόχων και παρεμβάσεων για την καρκινική καχεξία. Ιδιαίτερη σημασία έχει η ύπαρξη εργαλείων που θα μπορούν να καθοδηγήσουν την κλινική απόφαση που αφορά συγκεκριμένο στόχο και καθορισμένη χρονική στιγμή. Για το σκοπό αυτό, το πειραματικό μέρος αυτής της διατριβής έχει ως στόχο να εισαγάγει έναν νέο τρόπο παρακολούθησης της εξέλιξης της καρκινικής καχεξίας με διαδοχικές μυϊκές βιοψίες.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

2. ΒΑΘΜΟΝΟΜΗΣΗ ΤΟΥ ΕΠΙΠΕΔΟΥ ΤΩΝ ΤΕΚΜΗΡΙΩΝ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΣΩΜΑΤΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΓΙΑ ΟΠΟΙΑΔΗΠΟΤΕ ΜΕΛΕΤΗΜΕΝΗ ΕΚΒΑΣΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ: ΜΙΑ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΥΠΟΥ ΟΜΠΡΕΛΑΣ ΜΕ 740 ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΤΙΚΕΣ ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ

2.1 Εισαγωγή

Οι εξελίξεις της επικουρικής/νεοεπικουρικής χημειοθεραπείας, της στοχευτικής θεραπείας και της ανοσοθεραπείας σε συνδυασμό με την τελειοποίηση των τεχνικών προσυμπτωματικού ελέγχου, απεικόνισης, χειρουργικής και ακτινοθεραπείας έχουν σηματοδοτήσει οδούς διαρκώς βελτιούμενων ογκολογικών εκβάσεων, οδηγώντας σε έναν ταχέως αυξανόμενο πληθυσμό επιζώντων από καρκίνο παγκοσμίως.(100, 101)Ο εκτιμώμενος αριθμός των επιζώντων από καρκίνο στις Ηνωμένες Πολιτείες ήταν 15,5 εκατομμύρια το 2016, 16,9 εκατομμύρια το 2019 και 18,1 εκατομμύρια το 2022.(100, 102)Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, πάνω από 35 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις καρκίνου προβλέπονται το 2050, αύξηση 77% από τις εκτιμώμενες περιπτώσεις καρκίνου το 2022.(103)Παρά τις θεραπευτικές προόδους, οι επιζώντες του καρκίνου επιβαρύνονται από μια πληθώρα βραχυπρόθεσμων και μακροπρόθεσμων συννοσηροτήτων σωματικής και ψυχικής υγείας, καθώς και από δυσμενείς επιπτώσεις από τη θεραπεία του καρκίνου.(100, 104, 105)

Εκτός από τις φαρμακευτικές παρεμβάσεις, οι αλλαγές στον τρόπο ζωής θα μπορούσαν να έχουν κρίσιμο αντίκτυπο στην ευημερία και πρόγνωση των επιζώντων από καρκίνο. Έχει αναφερθεί ότι για μείζονες μη μεταδοτικές ασθένειες, περισσότεροι από 5 εκατομμύρια θάνατοι ετησίως θα μπορούσαν να προληφθούν με την επίτευξη επαρκών επιπέδων άσκησης.(106) Αυξανόμενα δεδομένα καταδεικνύουν το όφελος της σωματικής δραστηριότητας σε άτομα που επιβιώνουν από καρκίνο σε σύγκριση με τα άτομα με καθιστική συμπεριφορά.(107-111)Παρά αυτά τα δεδομένα, το 2020, το 35,5% των επιζώντων από καρκίνο στις Ηνωμένες Πολιτείες, ηλικίας 18 ετών και άνω, δεν ανέφεραν καμία σωματική δραστηριότητα στον ελεύθερο χρόνο τους.(112) Σε μια πρόσφατη μελέτη από μια αντιπροσωπευτική ομάδα επιζώντων από καρκίνο στις ΗΠΑ, περισσότεροι από τους μισούς ανέφεραν ότι δεν είχαν σωματική δραστηριότητα και τα δύο τρίτα ανέφεραν ότι κάθονταν περισσότερες από 6 ώρες/ημέρα.(113)

Το όφελος των ενεργών επιζώντων από καρκίνο σε σύγκριση με εκείνους με καθιστική συμπεριφορά έχει αποδειχθεί σε πολλές πρώιμες μελέτες.(107-109)Πιο πρόσφατα, αποδείχθηκε ότι οι ανεπαρκώς ενεργοί ή ανενεργοί επιζώντες από καρκίνο με χρόνο καθιστικής συνήθειας περισσότερο από 8 ώρες/ημέρα είχαν πέντε φορές υψηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας από όλες τις αιτίες, από καρκίνο και μη.(113)Στο μεταστατικό στάδιο, υψηλότερα επίπεδα μη έντονης δραστηριότητας και διάρκεια βαδίσματος συσχετίστηκαν με σημαντικά μεγαλύτερη επιβίωση και μη σημαντικά υψηλότερη συνολική επιβίωση.(110)Τέλος, η άσκηση έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζει θετικά την ποιότητα ζωής, καθώς και τη σωματική και ψυχική υγεία των ασθενών μετά τη διάγνωση και θεραπεία του καρκίνου, κάτι που είναι ύψιστης σημασίας.(111)

Αρκετοί οργανισμοί έχουν θεσπίσει κατευθυντήριες γραμμές σχετικά με τη σωματική δραστηριότητα για τους επιζώντες από καρκίνο (**Πίνακας 2.1**). (114-120)Οι τρέχουσες συστάσεις σωματικής δραστηριότητας περιλαμβάνουν 150 έως 300 λεπτά την εβδομάδα μέτριας έντασης δραστηριότητα ή 75 έως 150 λεπτά την εβδομάδα έντονης

δραστηριότητας ή συνδυασμό των δύο εντάσεων, σε συνδυασμό με δραστηριότητες μυϊκής ενδυνάμωσης 2 ή περισσότερες ημέρες την εβδομάδα.(117)Τονίζεται η ασφάλεια των παρεμβάσεων άσκησης για τους επιζώντες καρκίνου μετά από συστάσεις των παρόχων φροντίδας, καθώς και τα οφέλη κατά τη θεραπεία του καρκίνου.(117)Οι οδηγίες σωματικής δραστηριότητας διαμορφώνονται καθώς γίνονται διαθέσιμες περισσότερες τυχαιοποιημένες δοκιμές και άλλα τεκμήρια υψηλής ποιότητας.(118)Ωστόσο, η πρόσφατη αξιολόγηση των κατευθυντήριων γραμμών αποκάλυψε την απαίτηση για ιδιαίτερη προσοχή στην «εφαρμογή» των συνιστώμενων οδηγιών.(120)Παρά τη συνεχιζόμενη προσπάθεια για συνεχή ενημέρωση των κατευθυντήριων γραμμών για τη σωματική άσκηση της ογκολογίας,(18, 121) οι ενδείξεις παρέμειναν ως επί το πλείστον γενικές. Η ευθυγράμμιση των παρεμβάσεων σωματικής δραστηριότητας με αποτελέσματα που σχετίζονται με συγκεκριμένους επιζώντες καρκίνου, σε συνδυασμό με τη συστηματική αξιολόγηση των στοιχείων που υποστηρίζουν αυτές τις συνδέσεις, έχει τη δυνατότητα να διευκολύνει την ενσωμάτωση εξατομικευμένων προγραμμάτων άσκησης στην ογκολογική φροντίδα, προσαρμοσμένων στις διαφορετικές ανάγκες των επιζώντων από καρκίνο.

Το σύνολο των τεκμηρίων σχετικά με τη σωματική δραστηριότητα σε επιζώντες καρκίνου έχει αυξηθεί εκθετικά με μια πληθώρα μετα-αναλύσεων που δημοσιεύονται ετησίως. Ωστόσο, δεδομένου ότι η αξιοπιστία των αποδεικτικών στοιχείων δεν έχει αξιολογηθεί συστηματικά μέσω μιας ενοποιημένης προσέγγισης, η εφαρμογή τους στις κλινικές συστάσεις παραμένει μη πρακτική. Για να οριοθετήσουμε αυτό το συνεχώς διευρυνόμενο τοπίο της έρευνας και προκειμένου να συμβάλουμε στη βελτίωση των μελλοντικών οδηγιών σωματικής δραστηριότητας, πραγματοποιήσαμε μια ανασκόπηση τύπου ομπρέλα των μετα-αναλύσεων με στόχο να παράσχουμε μια ολοκληρωμένη επισκόπηση των επιπτώσεων της σωματικής δραστηριότητας σε ασθενείς με καρκίνο οποιουδήποτε τύπου όγκου και για όλες τις διαθέσιμες εκβάσεις, καθώς και για τον εντοπισμό των συσχετίσεων που υποστηρίζονται από τα υψηλότερα επίπεδα τεκμηρίων.

Πίνακας 2.1: Οδηγίες σωματικής δραστηριότητας για επιζώντες καρκίνου από διαφορετικούς οργανισμούς

Ευρωπαϊκή Εταιρεία Ιατρικής Ογκολογίας (ESMO)

- Η άσκηση κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία του καρκίνου είναι ασφαλής και ωφέλιμη
- Αποφύγετε να είστε σωματικά ανενεργοί ανεξάρτητα από το στάδιο ή τη θεραπεία του καρκίνου
- Εκτελέστε τουλάχιστον 150 λεπτά την εβδομάδα μέτριας έντασης ή 75 λεπτά την εβδομάδα έντονης αερόβιας σωματικής δραστηριότητας ή ισοδύναμο συνδυασμό και των δύο
- Εκτελέστε δραστηριότητες μυϊκής ενδυνάμωσης που περιλαμβάνουν όλες τις κύριες μυϊκές ομάδες τουλάχιστον δύο συνεδρίες την εβδομάδα
- Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη αρκετές προφυλάξεις για την άσκηση, συμπεριλαμβανομένων προβλημάτων στο χέρι και στον ώμο, σκελετικά κατάγματα, κίνδυνο μόλυνσης, στομία, και πρήξιμο ή φλεγμονή στην κοιλιά, τη βουβωνική χώρα ή το κάτω άκρο
- Το λεμφοίδημα δεν αποτελεί αντένδειξη για άσκηση

National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

- Να είστε σωματικά δραστήριοι καθημερινές δραστηριότητες ρουτίνας, αναψυχή ή άσκηση
- Αποφύγετε να είστε αδρανείς για μεγάλες περιόδους κάθε μέρα
- Αυξήστε τον καρδιακό σας ρυθμό κάθε εβδομάδα:

Η επιλογή 1 είναι να κάνετε δραστηριότητα μέτριας έντασης για τουλάχιστον 150 λεπτά με απώτερο στόχο τα 300 λεπτά την εβδομάδα

Η επιλογή 2 είναι να κάνετε δραστηριότητα έντονης έντασης για 75 λεπτά την εβδομάδα

Η επιλογή 3 είναι να κάνετε έναν συνδυασμό μέτριας και έντονης δραστηριότητας κάθε εβδομάδα

- Ενισχύστε τους κύριους μύες με προπόνηση με αντίστασεις 2 έως 3 φορές την εβδομάδα
- Τεντώστε τους κύριους μύες πριν από τις ασκήσεις και τουλάχιστον 2 την εβδομάδα στις οποίες δεν ασκείτε αυτούς τους μύες

Αμερικανική Εταιρεία Κλινικής Ογκολογίας (ASCO)

- Οι ιατροί θα πρέπει να συστήνουν αερόβια άσκηση και άσκηση με αντίσταση κατά τη διάρκεια ενεργού θεραπείας με θεραπευτική πρόθεση για τον μετριασμό των παρενεργειών της θεραπείας του καρκίνου
- Οι ιατροί μπορεί να συστήσουν προεγχειρητική άσκηση σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση για καρκίνο του πνεύμονα για τη μείωση της διάρκειας παραμονής στο νοσοκομείο και των μετεγχειρητικών επιπλοκών

Αμερικανική Αντικαρκινική Εταιρεία

- Η άσκηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας του καρκίνου είναι ευεργετική για τη διαχείριση πολλών πτυχών της ποιότητας ζωής κατά τη διάρκεια της θεραπείας του καρκίνου
 - Οι περισσότερες μελέτες υποστηρίζουν ότι η άσκηση είναι γενικά ασφαλής για άτομα που υποβάλλονται σε θεραπεία για τον καρκίνο
 - Η καθοδήγηση είναι πολύτιμη για τη δημιουργία ενός ασφαλούς και αποτελεσματικού σχεδίου φυσικής κατάστασης για ασθενείς που πάσχουν από καρκίνο με κατάλληλες και προσαρμοσμένες τροποποιήσεις που σχετίζονται με συγκεκριμένη διάγνωση καρκίνου ή ζητήματα που σχετίζονται με τη θεραπεία
 - Η αξιολόγηση της φυσικής δραστηριότητας και η παροχή συμβουλών θα πρέπει να ξεκινούν το συντομότερο δυνατό μετά τη διάγνωση, με στόχο να βοηθηθούν οι ασθενείς να προετοιμαστούν για θεραπείες, να ανεχτούν και να ανταποκριθούν σε θεραπείες και να διαχειριστούν ορισμένα συμπτώματα που σχετίζονται με τον καρκίνο και παρενέργειες που σχετίζονται με τη θεραπεία
 - Συμμετέχετε σε τακτική σωματική δραστηριότητα, λαμβάνοντας υπόψη τον τύπο του καρκίνου, την υγεία του ασθενούς, τις μεθόδους θεραπείας και τα συμπτώματα και τις παρενέργειες
 - Να είστε σωματικά δραστήριοι:
- Οι ενήλικες θα πρέπει να συμμετέχουν σε 150-300 λεπτά μέτριας έντασης σωματική δραστηριότητα την εβδομάδα (ή 75-150 λεπτά έντονης σωματικής δραστηριότητας). Το να προσπαθείς να καλύψεις ή να ξεπεράσεις το ανώτατο όριο των 300 λεπτών είναι ιδανικό
- Τα παιδιά και οι έφηβοι θα πρέπει να συμμετέχουν σε τουλάχιστον 1 ώρα μέτριας έντασης ή έντονης δραστηριότητας κάθε μέρα
- Κινηθείτε περισσότερο και καθίστε λιγότερο

Αμερικανικό Κολλέγιο Αθλητιατρικής

- Η σωματική δραστηριότητα είναι ευεργετική για την πρόληψη πολλών διαφορετικών τύπων καρκίνου, όπως του μαστού, του παχέος εντέρου, του ενδομητρίου, των νεφρών, της ουροδόχου κύστης, του οισοφάγου και του στομάχου
- Η μείωση του χρόνου καθιστικής ζωής μπορεί επίσης να μειώσει τον κίνδυνο ορισμένων τύπων καρκίνου, συμπεριλαμβανομένων των καρκίνου του ενδομητρίου, του παχέος εντέρου και του πνεύμονα
- Η σωματική δραστηριότητα πριν και μετά τη διάγνωση του καρκίνου του μαστού, του παχέος εντέρου και του προστάτη είναι ευεργετική για τα αποτελέσματα επιβίωσης
- Η σωματική δραστηριότητα μετά τη διάγνωση φαίνεται να έχει μεγαλύτερη επίδραση στην έκβαση του καρκίνου σε σύγκριση με τη σωματική δραστηριότητα προ της διάγνωσης
- Τα ευρήματα ότι η σωματική δραστηριότητα σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο μελανώματος υπογραμμίζουν τη σημασία της προστασίας από τον ήλιο κατά τη διάρκεια της σωματικής δραστηριότητας σε εξωτερικούς χώρους
- Μέτριας έντασης αερόβια προπόνηση τουλάχιστον 3 φορές την εβδομάδα, για τουλάχιστον 30 λεπτά, για τουλάχιστον 8-12 εβδομάδες
- Η προσθήκη της προπόνησης με αντίσταση στην αερόβια προπόνηση, τουλάχιστον 2 φορές την εβδομάδα, χρησιμοποιώντας τουλάχιστον 2 σετ των 8-15 επαναλήψεων, τουλάχιστον το 60% της μέγιστης μιας επανάληψης, φαίνεται να έχει παρόμοια οφέλη
- Τα προγράμματα άσκησης που ελοπεύονταν φαίνεται να είναι πιο αποτελεσματικά από τα αυστηρά χωρίς επίβλεψη ή τα προγράμματα που βασίζονται στο σπίτι

2.2 Υλικά και Μέθοδοι

Αυτή η γενική ανασκόπηση ακολούθησε τις κατευθυντήριες οδηγίες PRISMA.(122)Το πρωτόκολλο μελέτης καταχωρήθηκε στο PROSPERO (αναγνωριστικό CRD42022371682). Οι βάσεις δεδομένων Medline και Scopus αναζητήθηκαν για συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις που δημοσιεύθηκαν έως τον Ιανουάριο του 2024 και συμπληρώθηκαν με την εξέταση των αναφορών των επιλέξιμων άρθρων.

Διαδικασία Διαλογής

Δύο ανεξάρτητοι ερευνητές (PF, GM) εξέτασαν τους τίτλους και τις περιλήψεις όλων των μελετών που προσδιορίστηκαν ως προς την επιλεξιμότητα. Οποιοδήποτε άρθρο προσδιορίστηκε ότι έχει τη δυνατότητα να πληροί τα κριτήρια συμπερίληψης υποβλήθηκε σε αξιολόγηση πλήρους κειμένου. Ένας τρίτος κριτής (ΚΚΤ) επέλυσε τυχόν διαφωνίες.

Κριτήρια Επιλογής Μελέτης

Τύπος Μελέτης

Συμπεριλήφθηκαν δημοσιεύσεις συστηματικής ανασκόπησης με μετα-αναλύσεις που αξιολογούσαν τον ρόλο της σωματικής δραστηριότητας σε οποιοδήποτε έκβαση μεταξύ των ασθενών που είχαν διαγνωστεί με καρκίνο. Κατάλληλες συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις αφορούσαν εκείνες που είχαν πραγματοποιήσει συστηματική αναζήτηση για πρωτογενείς μελέτες με ασθενείς που είχαν διαγνωστεί με οποιοδήποτε τύπο καρκίνου, σε οποιαδήποτε ηλικία και σε οποιοδήποτε περιβάλλον. Οι εργασίες που δεν περιλάμβαναν συστηματική αναζήτηση βιβλιογραφίας αποκλείστηκαν. Αποκλείστηκαν επίσης οι μετα-αναλύσεις που δεν παρείχαν τα μεμονωμένα αποτελέσματα των μελετών που συμπεριλήφθηκαν.

Πληθυσμός

Ο πληθυσμός ενδιαφέροντος αποτελούνταν από επιζώντες καρκίνου συγκεκριμένων τύπων όγκων. Αποκλείστηκαν οι μετα-αναλύσεις σε πολλαπλούς όγκους που δεν παρείχαν ξεχωριστά αποτελέσματα ανά τύπο καρκίνου.

Παρέμβαση/Έκθεση

Κάθε παρέμβαση ή έκθεση που περιελάμβανε οποιοδήποτε είδος σωματικής δραστηριότητας ή άσκησης ήταν επιλέξιμη. Ο συγκριτής για τις μελέτες παρέμβασης ήταν η συνήθης φροντίδα ή καμία δραστηριότητα. Οι μετα-αναλύσεις μελετών παρατήρησης που συνέκριναν υψηλά έναντι χαμηλών επιπέδων σωματικής δραστηριότητας, καθώς και συνεχείς συσχετίσεις δόσης-απόκρισης, ήταν επίσης επιλέξιμες. Ωστόσο, οι μετα-αναλύσεις που συνδύαζαν δεδομένα τόσο από κοόρτες όσο και από τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές (RCTs), χωρίς διάκριση μεταξύ των σχεδίων της μελέτης, αποκλείστηκαν.

Έκβαση

Επιλέξιμες εκβάσεις ήταν κάθε τύπος εκβάσεων που σχετίζονταν με τη σωματική δραστηριότητα σε ασθενείς με διάγνωση καρκίνου, όπως επιβίωση, ποιότητα ζωής, φυσική κατάσταση, σωματική, νοητική και γνωστική

λειτουργία και άλλα. Μόνο οι μετα-αναλυτικές συγκρίσεις που περιελάμβαναν τουλάχιστον τρεις μελέτες ήταν επιλέξιμες.

Άλλα κριτήρια επιλογής

Τέλος, όταν περισσότερες από μία μετα-ανάλυση αφορούσαν τον ίδιο καρκίνο, έκβαση και τύπο σωματικής δραστηριότητας, επιλέχθηκε η πιο πρόσφατη δημοσίευση που περιείχε τον μεγαλύτερο αριθμό μελετών. Επιλέχθηκε μία μετα-ανάλυση για κάθε ξεχωριστή διαθέσιμη συσχέτιση έκθεσης-έκβασης για κάθε τύπο καρκίνου. Επιλέξαμε περισσότερες από μία μετα-αναλύσεις για κάθε συσχέτιση έκθεσης-αποτέλεσμα μόνο εάν ήταν διαθέσιμες αναλύσεις τόσο για κοόρτες όσο και για RCT, καθώς και εάν διαφορετικά άρθρα μελετούσαν τα ίδια αποτελέσματα σε διαφορετικές συνθήκες (π.χ. κατά τη διάρκεια της θεραπείας και μετά τη θεραπεία) ή διαφορετικά είδη μετρήσεων άσκησης (π.χ. υψηλή έναντι χαμηλής σωματικής δραστηριότητας, ανά μονάδα αύξησης της σωματικής δραστηριότητας). Αξίζει να σημειωθεί ότι ορισμένες μετα-αναλύσεις μελετών κοόρτης ανέφεραν εσφαλμένα αντίθεση της σωματικής δραστηριότητας έναντι της συνήθους φροντίδας, την οποία στη συνέχεια θεωρήσαμε ως υψηλά έναντι χαμηλών επιπέδων δραστηριότητας.

Μεθοδολογική Αξιολόγηση Ποιότητας

Αξιολογήσαμε τη μεθοδολογική ποιότητα των συστηματικών ανασκοπήσεων που περιλαμβάνονται χρησιμοποιώντας το εργαλείο αξιολόγησης AMSTAR 2 για συστηματικές ανασκοπήσεις τυχαιοποιημένων ή μη τυχαιοποιημένων μελετών.⁽¹²³⁾ Η συνολική εμπιστοσύνη στα αποτελέσματα των αξιολογήσεων κατηγοριοποιήθηκε σε υψηλή, μέτρια, χαμηλή και κρίσιμη χαμηλή.⁽¹²³⁾ Επιπλέον, ως ανάλυση ευαισθησίας παραλείψαμε 2 κριτήρια ως κρίσιμα ελαττώματα, τα οποία θεωρήθηκαν χαμηλότερης προτεραιότητας για το εύρος αυτής της ανασκόπησης, συμπεριλαμβανομένης της έλλειψης καθιερωμένου πρωτοκόλλου μελέτης και της ύπαρξης λίστας των αποκλεισμένων μελετών.

Εξαγωγή δεδομένων

Η εξαγωγή δεδομένων πραγματοποιήθηκε ανεξάρτητα από δύο ερευνητές (PF, GM), ενώ οι αποκλίσεις επιλύθηκαν από έναν τρίτο ερευνητή (KKT). Για τις μελέτες που θεωρήθηκαν επιλέξιμες μετά από έλεγχο τίτλου, περιλήψεων και πλήρους κειμένου, αρχικά εξάγαμε το όνομα του πρώτου συγγραφέα, το έτος δημοσίευσης, τον τύπο παρέμβασης στην άσκηση, τον τύπο καρκίνου, τα χαρακτηριστικά πληθυσμού/το πλαίσιο του καρκίνου, το αποτέλεσμα, τα σχέδια μελέτης και τη διαθεσιμότητα μεμονωμένων δεδομένων. Με βάση αυτές τις πληροφορίες και τα κριτήρια της πρόσφατης δημοσίευσης και του μεγαλύτερου αριθμού μελετών που περιλαμβάνονται, έγινε η τελική επιλογή σχετικά με τις κατάλληλες αναλύσεις για κάθε ξεχωριστό αποτέλεσμα που σχετίζεται με κάθε τύπο καρκίνου. Έγιναν πρόσθετες διακρίσεις σχετικά με: σωματική δραστηριότητα πριν και μετά τη διάγνωση, προ και μετεγχειρητική άσκηση, σωματική δραστηριότητα σε διαφορετικές φάσεις σε σχέση με τη θεραπεία του καρκίνου (πριν, κατά τη διάρκεια ή μετά), αερόβια/αντίσταση/επιβλεπόμενη/κατ' οίκον. Για τις επιλεγμένες μετα-αναλύσεις, εξάγαμε επιπλέον τη μέτρηση του αποτελέσματος τόσο για διχότομα (OR, RR, HR) όσο και για συνεχή αποτελέσματα (WMD, SMD). Εξάγαμε περαιτέρω το αποτέλεσμα και το αντίστοιχο διάστημα εμπιστοσύνης 95% (CI). Για κάθε ξεχωριστή μετα-αναλυτική σύγκριση, εξάγαμε επιπρόσθετα τα εξής δεδομένα: πρώτος συγγραφέας, έτος δημοσίευσης, εκτίμηση επιπτώσεων με 95% CI ή οποιοδήποτε άλλο μέτρο διακύμανσης της επίδρασης, αριθμός

περιπτώσεων και μη (για διχότομα αποτελέσματα) ή αριθμό εκτεθειμένων και μη εκτεθειμένων (για συνεχή αποτελέσματα).

Βαθμολόγηση των αποδεικτικών στοιχείων

Οι μετα-αναλύσεις που έδειχναν σημαντικές συσχετίσεις (τιμή $P < 0,05$) κατηγοριοποιήθηκαν σε τέσσερις ομάδες τεκμηρίων: ισχυρές, υψηλώς ενδεικτικές, ενδεικτικές και αδύναμες, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως (Πίνακας 2.2).^(124, 125)Εν συντομία, οι συσχετισμοί υποστηρίχθηκαν από ισχυρά τεκμήρια εάν πληρούνταν όλα τα ακόλουθα κριτήρια: η μετα-ανάλυση περιελάμβανε περισσότερους από 250 ασθενείς με καρκίνο (για συνεχή έκβαση) ή 250 περιπτώσεις (για διχότομα αποτελέσματα), το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων είχε τιμή $P \leq 10^{-6}$, απουσία υψηλής μεταβλητότητας μεταξύ των μελετών λόγω ετερογένειας ($I^2 < 50\%$), τα διαστήματα εμπιστοσύνης 95% απέκλεισαν τη μηδενική τιμή (0 για συνεχή και 1 για διχότομα αποτελέσματα) και δεν υπήρχαν ενδείξεις επίδρασης μικρών μελετών ή σφάλμα περίσσειας στατιστικής σημαντικότητας. Οι συσχετίσεις που υποστηρίζονταν από υψηλώς ενδεικτικά τεκμήρια είχαν μετα-αναλύσεις με περισσότερους από 250 ασθενείς/περιπτώσεις, τιμή P τυχαίων επιδράσεων $\leq 10^{-6}$ και η μεγαλύτερη μελέτη στη μετα-ανάλυση ήταν στατιστικά σημαντική. Οι μετα-αναλύσεις με περισσότερους από 250 ασθενείς/περιπτώσεις και μια τιμή P τυχαίων επιδράσεων $\leq 10^{-3}$ κατηγοριοποιήθηκαν ως ενδεικτικά τεκμήρια. Οι υπόλοιπες σημαντικές συσχετίσεις κατηγοριοποιήθηκαν ως αδύναμα τεκμήρια. Τα αρχικά κριτήρια επέβαλλαν έναν αριθμό τουλάχιστον 1000 περιπτώσεων σε μια μετα-ανάλυση.^(124, 125)Ωστόσο, λόγω του χαμηλού αριθμού των επιζώντων από καρκίνο στις δημοσιευμένες μετα-αναλύσεις, επιλέξαμε ένα πιο επιεικό όριο 250 ασθενών/περιπτώσεων και χρησιμοποιήσαμε τα κατώφλια των 500 και 1000 ως αναλύσεις ευαισθησίας.

Πίνακας 2.2: Κριτήρια βαθμολόγησης αποδεικτικών τεκμηρίων			
Ισχυρό	Υψηλώς ενδεικτικό	Ενδεικτικό	Αδύναμο
Μετα-αναλύσεις με περισσότερους από 250 ασθενείς/περιστατικά	Μετα-αναλύσεις με περισσότερους από 250 ασθενείς/περιστατικά	Μετα-αναλύσεις με περισσότερους από 250 ασθενείς/περιστατικά	Οι υπόλοιπες στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις
$P \text{ value} \leq 10^{-6}$	$P \text{ value} \leq 10^{-6}$	$P \text{ value} \leq 10^{-3}$	
Απουσία υψηλής μεταβλητότητας μεταξύ των μελετών λόγω ετερογένειας ($I^2 < 50\%$)	Η μεγαλύτερη μελέτη στη μετα-ανάλυση είναι στατιστικά σημαντική		
Τα διαστήματα πρόβλεψης 95% εξαιρούσαν τη μηδενική τιμή			
Χωρίς επίδραση μικρών μελετών ή σφάλμα περίσσειας στατιστικής σημαντικότητας			
*Θα πρέπει να πληρούνται όλα τα προαναφερθέντα κριτήρια προκειμένου να συμπεριληφθεί μια μετα-αναλυτική συσχέτιση σε μια συγκεκριμένη κατηγορία τεκμηρίων			

Κρατήσαμε τις αρχικές κατευθύνσεις των αναφερόμενων συσχετισμών όπως παρέχονται από τις εκδόσεις που περιλαμβάνονται και δηλώσαμε ξεκάθαρα εάν τα αποτελέσματα είναι υπέρ της σωματικής δραστηριότητας. Η απόφαση να διατηρηθούν οι αρχικές κατευθύνσεις βασίστηκε στο γεγονός ότι, ειδικά για τα αποτελέσματα ποιότητας ζωής, μπορεί να χρησιμοποιηθεί μια ποικιλία οργάνων που σχετίζονται επίσης με διαφορετικές βαθμολογίες μέτρησης. Για να αναφέρουμε μερικά από αυτά τα εργαλεία, η Λειτουργική Αξιολόγηση της Θεραπείας Καρκίνου (FACT-G) και το Ερωτηματολόγιο Ποιότητας Ζωής του Ευρωπαϊκού Οργανισμού για την Έρευνα και Θεραπεία του Καρκίνου (EORTC QLQ C30) δίνουν μεγαλύτερη έμφαση στα συμπτώματα που σχετίζονται με τον καρκίνο, ενώ το SF-36 δίνει έμφαση στη σωματική λειτουργία.(126)

Μια πρόσθετη ανάλυση ευαισθησίας αφορούσε τη σύγκριση της βαθμολόγησης των αποδεικτικών στοιχείων με την ποιότητα των αποδεικτικών στοιχείων που αξιολογήθηκαν χρησιμοποιώντας την προσέγγιση GRADE,(127)όταν ήταν διαθέσιμο στις δημοσιευμένες μετα-αναλύσεις. Σύμφωνα με το GRADE, η ποιότητα των αποδεικτικών στοιχείων μπορεί να κατηγοριοποιηθεί σε τέσσερις ομάδες ως υψηλή, μέτρια, χαμηλή και πολύ χαμηλή.(127)Αξιολογήσαμε τη συμφωνία μεταξύ του συστήματος βαθμολόγησης αποδεικτικών στοιχείων της ανασκόπησης τύπου ομπρέλα και του GRADE εξισώνοντας τα επίπεδα αποδεικτικών στοιχείων μεταξύ των δύο προσεγγίσεων ως εξής: υψηλό GRADE ως ίσος με ισχυρά τεκμήρια, μέτριο GRADE σε υψηλώς ενδεικτικά τεκμήρια και χαμηλό GRADE σε ενδεικτικά τεκμήρια. Για να εξηγήσουμε τη διαφορά στα επίπεδα βαθμολόγησης των δύο προσεγγίσεων, θεωρήσαμε ότι ο πολύ χαμηλός GRADE ισούται με αδύναμα και μη σημαντικά τεκμήρια. Τέλος, αξιολογήσαμε πόσες συσχετίσεις είχαν ακραίες διαφωνίες που ορίστηκαν ως διαφορά στη βαθμολόγηση αποδεικτικών στοιχείων μεταξύ των δύο προσεγγίσεων της τάξης τριών επιπέδων.

Ανάλυση και ετερογένεια

Το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων αντίστροφης διακύμανσης χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση των συσχετίσεων και του 95% CI για κάθε παρέμβαση ή έκθεση, έκβαση και σε κάθε τύπο καρκίνου.(128) Το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων χρησιμοποιήθηκε προκειμένου να ληφθεί υπόψη η μεταβλητότητα της επίδρασης της παρέμβασης/έκθεσης μεταξύ των διαφορετικών μελετών. Σε αντίθεση με το μοντέλο σταθερών επιδράσεων, το οποίο υποθέτει μια κοινή πραγματική επίδραση σε όλες τις μελέτες, το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων αναγνωρίζει ότι μπορεί να υπάρχουν διαφορές λόγω της ετερογένειας των πληθυσμών των μελετών, των μεθοδολογιών ή άλλων παραγόντων. Αυτή η προσέγγιση θεωρεί ότι οι παρατηρούμενες επιδράσεις της παρέμβασης/έκθεσης προκύπτουν από μια κατανομή πραγματικών επιδράσεων και όχι από μια μοναδική σταθερή τιμή. Ενσωματώνοντας την ετερογένεια μεταξύ των μελετών, το μοντέλο παρέχει μια πιο γενικευμένη εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας και διασφαλίζει ότι τα συμπεράσματα που εξαγονται είναι εφαρμόσιμα σε ένα ευρύτερο φάσμα κλινικών συνθηκών. Η διαδικασία εκτίμησης περιλαμβάνει τη διαίρεση της συνολικής διακύμανσης σε ενδομελετητικές και διαμελετητικές συνιστώσες, επιτρέποντας μια πιο ακριβή στάθμιση των αποτελεσμάτων των επιμέρους μελετών. Αυτή η μέθοδος είναι ιδιαίτερα χρήσιμη όταν συνδυάζονται δεδομένα από μελέτες με διαφορετικά χαρακτηριστικά, καθώς λαμβάνει υπόψη πιθανές ασυμφωνίες και βελτιώνει την αξιοπιστία της συνολικής εκτίμησης της επίδρασης. Το I^2 χρησιμοποιήθηκε για τη μέτρηση του ποσοστού της συνολικής μεταβλητότητας λόγω της ετερογένειας μεταξύ των μελετών.(129)Ουσιαστική ασυνέπεια μπορεί να υποδηλώνει γνήσια ετερογένεια μεταξύ των μελετών ή μεροληψία. Για να ληφθεί περαιτέρω υπόψη η ετερογένεια μεταξύ των μελετών, υπολογίστηκαν επίσης διαστήματα πρόβλεψης 95%, αντιπροσωπεύοντας το εύρος στο οποίο αναμένεται να βρίσκεται η εκτίμηση των επιπτώσεων από μια

μελλοντική μελέτη που αφορά την ίδια συσχέτιση.(130) Η ετερογένεια μεταξύ των μελετών που περιλαμβάνονται σε μια μετα-ανάλυση αναφέρεται στη μεταβλητότητα των επιδράσεων της παρέμβασης/έκθεσης πέραν αυτής που θα αναμενόταν λόγω τυχαίας διακύμανσης. Η εκτίμηση της ετερογένειας είναι κρίσιμη, καθώς επηρεάζει τη γενικευσιμότητα και την αξιοπιστία της συνολικής εκτίμησης του αποτελέσματος. Το τεστ του Cochran's Q χρησιμοποιείται συνήθως για να αξιολογήσει εάν οι παρατηρούμενες διαφορές μεταξύ των μελετών οφείλονται σε πραγματική ετερογένεια ή σε τυχαία μεταβλητότητα. Ωστόσο, το τεστ αυτό είναι ευαίσθητο στον αριθμό των μελετών που περιλαμβάνονται και μπορεί να έχει χαμηλή ισχύ όταν αναλύονται λίγες μελέτες ή, αντιθέτως, να εντοπίζει μη ουσιώδεις διαφορές ως στατιστικά σημαντικές σε μεγάλες μετα-αναλύσεις. Για να ποσοτικοποιηθεί ο βαθμός ασυνέπειας μεταξύ των μελετών, εισήχθη το στατιστικό I^2 , το οποίο αντιπροσωπεύει το ποσοστό της συνολικής μεταβλητότητας που αποδίδεται στην ετερογένεια και όχι στη τύχη. Οι τιμές του I^2 κυμαίνονται από 0% (καμία παρατηρούμενη ετερογένεια) έως 100% (σημαντική ετερογένεια), παρέχοντας ένα πιο κατανοητό μέτρο της ασυνέπειας. Αυτή η προσέγγιση επιτρέπει μια καλύτερη εκτίμηση του κατά πόσο η μεταβλητότητα μεταξύ των μελετών επηρεάζει τα συμπεράσματα της μετα-ανάλυσης και καθοδηγεί την επιλογή μεταξύ μοντέλων σταθερών και τυχαίων επιδράσεων

Αξιολόγηση μεροληψίας

Χρησιμοποιήσαμε το έλεγχο του Egger(131) για να αξιολογηθεί εάν υπήρχε ένδειξη διογκωμένων εκτιμήσεων λόγω μικρών μελετών.(132) Μια τιμή $P \leq 0,10$ θεωρήθηκε ένδειξη επίδρασης μικρών μελετών όταν η σημειακή εκτίμηση της μεγαλύτερης μελέτης (εκείνη με το μικρότερο τυπικό σφάλμα) στη μετα-ανάλυση ήταν μικρότερη σε μέγεθος από τη συνοπτική εκτίμηση. Τα φαινόμενα επίδρασης μικρών μελετών αναφέρονται στην τάση των μικρότερων μελετών να εμφανίζουν μεγαλύτερα αποτελέσματα θεραπείας σε σύγκριση με τις μεγαλύτερες, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε μεροληψία στις μετα-αναλύσεις. Αυτά τα φαινόμενα αξιολογούνται συχνά με τη χρήση διαγραμμάτων χωνιού (funnel plots), όπου τα μεγέθη των επιδράσεων των μελετών απεικονίζονται σε σχέση με την ακρίβειά τους, και η ασυμμετρία στο διάγραμμα μπορεί να υποδηλώνει πιθανές μεροληψίες. Ωστόσο, η ασυμμετρία του διαγράμματος δεν πρέπει να ταυτίζεται αποκλειστικά με τη μεροληψία δημοσίευσης, καθώς μπορεί επίσης να προκύψει από ετερογένεια στους πληθυσμούς των μελετών, μεθοδολογικές διαφορές ή τυχαία μεταβλητότητα. Στατιστικά τεστ, όπως το τεστ παλινδρόμησης του Egger, το τεστ του Harbord και το τεστ του Peters, μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την επίσημη αξιολόγηση της ασυμμετρίας, αλλά απαιτούν επαρκή αριθμό μελετών για να είναι αξιόπιστα. Όταν υπάρχουν φαινόμενα επίδρασης μικρών μελετών, τα μοντέλα τυχαίων επιδράσεων μπορεί να δώσουν δυσανάλογη βαρύτητα στις μικρότερες μελέτες, ενδεχομένως υπερβάλλοντας τα οφέλη της θεραπείας. Για την αντιμετώπιση αυτού του ζητήματος, αναλύσεις ευαισθησίας και διαγράμματα χωνιού με βελτιωμένα περιγράμματα μπορούν να βοηθήσουν στη διάκριση μεταξύ πραγματικής ετερογένειας και μεροληψιών αναφοράς, βελτιώνοντας την αξιοπιστία των συμπερασμάτων της μετα-ανάλυσης. Επιπρόσθετα, εξετάσαμε εάν ο παρατηρούμενος αριθμός μελετών με στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα (τιμή $P < 0,05$) σε μια μετα-ανάλυση διέφερε από τον αναμενόμενο,(133)χρησιμοποιώντας την εκτίμηση της μεγαλύτερης μελέτης σε κάθε μετα-ανάλυση ως το εύλογο μέγεθος του αποτελέσματος για τη δοκιμασμένη συσχέτιση.(134)Η τιμή $P \leq 0,10$ έδειξε ένδειξη σφάλμα περίσσειας στατιστικής σημαντικότητας. Η μεροληψία περίσσειας στατιστικής σημαντικότητας (excess significance bias) αναφέρεται στο φαινόμενο όπου ο αριθμός των στατιστικά σημαντικών ευρημάτων που αναφέρονται στη βιβλιογραφία υπερβαίνει αυτόν που θα αναμενόταν με βάση το πραγματικό υποκείμενο μέγεθος της επίδρασης και

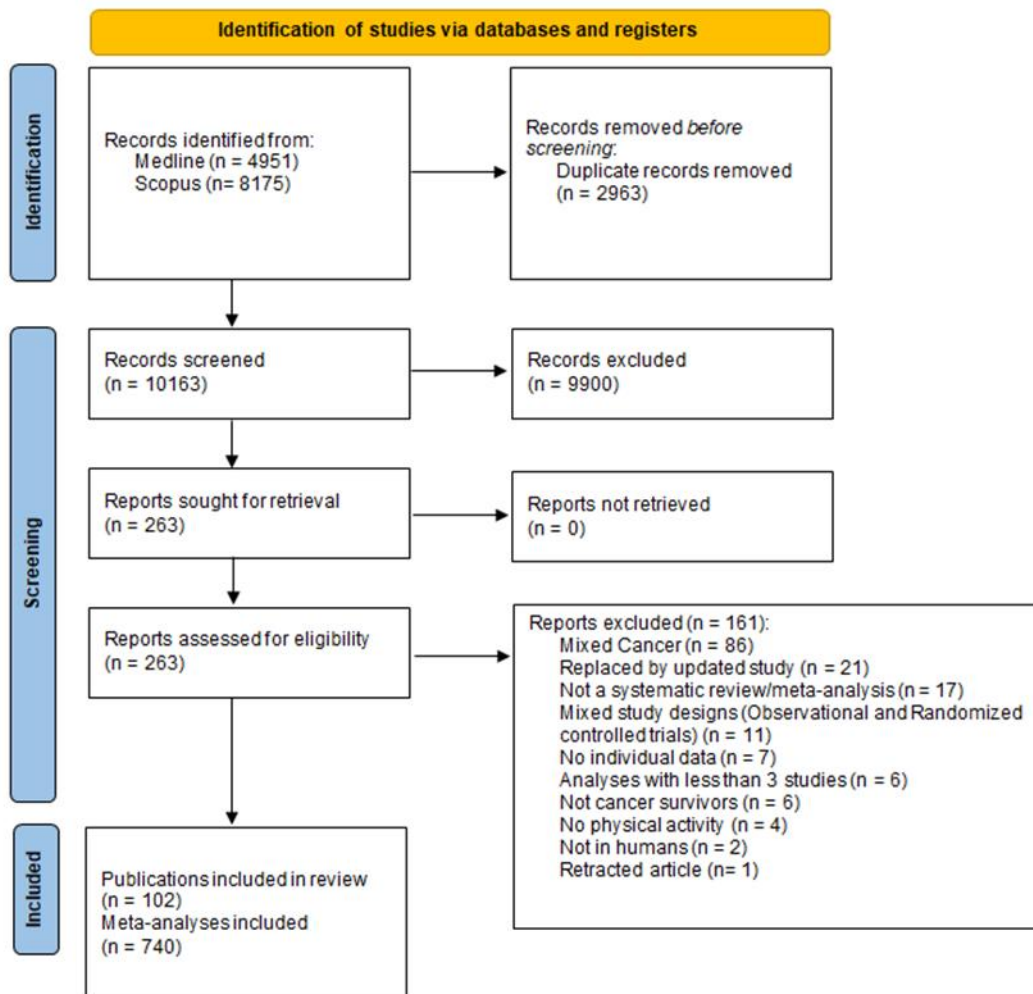
την ισχύ των μελετών. Αυτή η μεροληψία μπορεί να προκύψει λόγω μεροληψίας δημοσίευσης, επιλεκτικής αναφοράς αποτελεσμάτων, διερεύνησης δεδομένων (data dredging) ή ακόμα και κατασκευής δεδομένων. Ένα διερευνητικό τεστ για τη μεροληψία περίσσειας στατιστικής σημαντικότητας συγκρίνει τον παρατηρούμενο αριθμό σημαντικών μελετών (O) με τον αναμενόμενο αριθμό (E), ο οποίος εκτιμάται με βάση τη στατιστική ισχύ των μελετών που περιλαμβάνονται, υπό την υπόθεση ενός πραγματικού μεγέθους επίδρασης. Μια σημαντική απόκλιση μεταξύ O και E υποδηλώνει την παρουσία μεροληψίας στη δημοσιευμένη βιβλιογραφία. Αυτή η μεροληψία μπορεί να αλλοιώσει τα συνολικά συμπεράσματα μιας μετα-ανάλυσης, διογκώνοντας την αντιλαμβανόμενη αποτελεσματικότητα μιας παρέμβασης. Για τον περιορισμό αυτού του φαινομένου, οι ερευνητές θα πρέπει να διεξάγουν αναλύσεις ευαισθησίας, να εξετάζουν την πιθανή επίδραση της επιλεκτικής αναφοράς και να ερμηνεύουν τα ευρήματα στο πλαίσιο του σχεδιασμού της μελέτης και της μεθοδολογικής της αυστηρότητας

Conditional Power (CP) και Rosenberg's Failsafe-Number (FSN)

Για να αξιολογήσουμε εάν περαιτέρω μελλοντική έρευνα μπορεί να έχει την ικανότητα να επηρεάσει τα τρέχοντα τεκμήρια, εφαρμόσαμε τις μετρήσεις FSN και CP. Το FSN υπολογίζει τον αριθμό των μελλοντικών μελετών που απαιτούνται για να αλλάξει μια σημαντική εκτίμηση σε μη στατιστικά σημαντική.⁽¹³⁵⁾ Το FSN είναι ένα μέτρο που χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της ανθεκτικότητας των ευρημάτων μιας μετα-ανάλυσης έναντι πιθανής μεροληψίας δημοσίευσης. Υπολογίζει τον αριθμό των επιπλέον μη δημοσιευμένων ή απύσων μελετών με μηδενικό αποτέλεσμα που θα απαιτούνταν για να μειώσουν ένα στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα σε μη σημαντικό. Ένα υψηλό FSN υποδηλώνει ότι το παρατηρούμενο αποτέλεσμα είναι απίθανο να οφείλεται αποκλειστικά σε μεροληψία δημοσίευσης, ενώ ένα χαμηλό FSN δείχνει ότι το αποτέλεσμα μπορεί να είναι ευαίσθητο στην απουσία μελετών. Ο FSN μπορεί να υπολογιστεί με μεθόδους όπως η προσέγγιση του Rosenthal, που βασίζεται σε Z-scores, ή η μέθοδος του Orwin, που λαμβάνει υπόψη τα μεγέθη επίδρασης. Νεότερες προσεγγίσεις ενσωματώνουν στάθμιση με βάση την ακρίβεια των μελετών για ακριβέστερη εκτίμηση. Για μη στατιστικά σημαντικές εκτιμήσεις, υπολογίσαμε τον αριθμό των μελλοντικών μελετών μέσου βάρους που απαιτούνται για την επίτευξη CP τουλάχιστον 80% για τον εντοπισμό μιας στατιστικά σημαντικής εκτίμησης ίσης με την παρατηρούμενη μετα-αναλυτική εκτίμηση.⁽¹³⁶⁾ Εφαρμόσαμε περαιτέρω την προσέγγιση CP χρησιμοποιώντας το αποτέλεσμα της μεγαλύτερης μελέτης στην παρατηρούμενη μετα-ανάλυση ως εναλλακτική εκτίμηση. Το CP στη μετα-ανάλυση αναφέρεται στην πιθανότητα μια μελλοντική ανάλυση να οδηγήσει σε στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα, δεδομένων των ευρημάτων των υπαρχουσών μελετών. Αυτή η έννοια είναι ιδιαίτερα χρήσιμη όταν μια μετα-ανάλυση είναι μη καταληκτική, καθώς βοηθά στον προσδιορισμό του αν απαιτούνται επιπλέον μελέτες και πώς αυτές θα πρέπει να σχεδιαστούν ώστε να επιτύχουν επαρκή στατιστική ισχύ. Το CP υπολογίζεται ενσωματώνοντας το εκτιμώμενο μέγεθος της επίδρασης από την τρέχουσα μετα-ανάλυση και αξιολογώντας την πιθανότητα οι μελλοντικές μελέτες να οδηγήσουν σε καταληκτικά στοιχεία. Είναι ιδιαίτερα σημαντική στον προγραμματισμό μελλοντικής έρευνας, καθώς παρέχει μια δομημένη προσέγγιση για την εκτίμηση του αν η περαιτέρω συλλογή δεδομένων είναι δικαιολογημένη ή αν το αναμενόμενο μέγεθος της επίδρασης είναι πολύ μικρό για να επιτευχθεί στατιστική σημαντικότητα ακόμη και με επιπλέον μελέτες. Στις μετα-αναλύσεις τυχαίων επιδράσεων, το CP λαμβάνει επίσης υπόψη την ετερογένεια, αναγνωρίζοντας ότι η μεταβλητότητα μεταξύ των μελετών μπορεί να επηρεάσει την πιθανότητα επίτευξης στατιστικής σημαντικότητας. Χρησιμοποιώντας αναλύσεις CP, οι ερευνητές μπορούν να λαμβάνουν τεκμηριωμένες αποφάσεις σχετικά με τον σχεδιασμό των μελετών, το μέγεθος δείγματος και την αναγκαιότητα περαιτέρω κλινικών δοκιμών, βελτιστοποιώντας την κατανομή πόρων και την αποτελεσματικότητα της σύνθεσης αποδείξεων.

2.3 Αποτελέσματα

Από τα 10.163 άρθρα που προσδιορίστηκαν από τον αλγόριθμο αναζήτησης, τελικά συμπεριλάβαμε συνολικά 102 δημοσιεύσεις (**Πρόσθετος Πίνακας 1**) που συμπεριέλαβαν 740 μοναδικές μετα-αναλυτικές συγκρίσεις (**Εικόνα 2.1**).



Εικόνα 2.1: Διάγραμμα ροής της μελέτης

Χαρακτηριστικά των μελετών

Στον **Πρόσθετο Πίνακα 2** παρουσιάζονται τα χαρακτηριστικά των μελετών. Οι περισσότερες από τις 740 μετα-αναλύσεις (N=668, 90%) περιελάμβαναν RCT, ενώ μόνο 72 (10%) περιελάμβαναν μελέτες κοόρτης. Συνολικά 118 μετα-αναλυτικές συσχετίσεις αξιολόγησαν διχότομα αποτελέσματα, με διάμεσο 5 μελέτες (εύρος 3 έως 19), διάμεσο αριθμό περιπτώσεων ανά μετα-ανάλυση ίσο με 177 (εύρος 6 έως 7299) και διάμεσο συνολικό μέγεθος δείγματος 355 (εύρος 68 έως 76.615). Επιπλέον, συνολικά 622 μετα-αναλυτικές συσχετίσεις αξιολόγησαν τα συνεχή αποτελέσματα, με διάμεσο 5 μελέτες (εύρος 3 έως 63) και διάμεσο μέγεθος δείγματος 345 (εύρος 68 έως 7.056).

Από τις 740 μετα-αναλύσεις, οι 401 (54,2%) ήταν στατιστικά σημαντικές ($p < 0,05$) με βάση το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων. Διατηρήσαμε τις αρχικές κατευθύνσεις των αναφερόμενων συσχετίσεων, όπως φαίνεται στις δημοσιεύσεις που περιλαμβάνονται, αλλά όλες οι στατιστικά σημαντικές μετα-αναλυτικές συγκρίσεις έδειξαν συσχέτιση υπέρ της σωματικής δραστηριότητας. Συνολικά, 16 μετα-αναλύσεις (2,2%) κατηγοριοποιήθηκαν ως ισχυρά τεκμήρια και 10 (1,4%) ως υψηλώς ενδεικτικές (Πίνακας 2.3). Ομοίως, συνοψίζονται 93 συσχετίσεις (12,6%) που έλαβαν ενδεικτικά τεκμήρια (Πίνακας 2.4). Τέλος, 182 συσχετίσεις (24,3%) κατηγοριοποιήθηκαν ως αδύναμα τεκμήρια.

Πίνακας 2.3: Ισχυρά και άκρως ενδεικτικά στοιχεία για επιζώντες καρκίνου ανά τύπο όγκου.

Βαθμός αποδεικτικών στοιχείων	Έκθεση/Παρέμβαση	Συγκριτική	Αποτέλεσμα	Τύπος Μελέτης	Αριθμός	Cases/ N	Τρόπος Μέτρησης	Μέτρηση (95% CI)*
Καρκίνος του Μαστού								
Ισχυρός	ΣΔ μετά τη διάγνωση	Υψηλό vs Χαμηλό	Θνησιμότητα από όλες τις αιτίες	Cohort	12	5010/40 635	HR	0.56 (0.48, 0.64)
Ισχυρός	Μετα-διαγνωστική ψυχαγωγική ΣΔ	>7,5 MET-h εβδομάδα έναντι της συνήθους φροντίδας	Υποτροπή	Cohort	10	955/864 5	HR	0.65 (0.58, 0.73)
Ισχυρός	ΣΔ μετά τη διάγνωση	Εναντίον της συνήθους φροντίδας	Κούραση	RCT	28	1593	SMD	0.39 (0.27, 0.51)
Ισχυρός	Προοδευτική προπόνηση με αντιστάσεις	Εναντίον της συνήθους φροντίδας	Χαμηλότερη δύναμη σώματος	RCT	9	1163	SMD	0.48 (0.30, 0.67)
Ισχυρός	ΣΔ μετά τη διάγνωση μετά από θεραπεία για καρκίνο σε πρώιμο στάδιο	Εναντίον της συνήθους φροντίδας	Ποσοστό λίπους	RCT	14	812	MD	-1.48 (-1.97, -0.99)
Ισχυρός	ΣΔ μετά τη διάγνωση	Εναντίον της συνήθους φροντίδας	ΔΜΣ	RCT	9	553	MD	-0.78 (-1.09, -0.48)
Ισχυρός	ΣΔ μετά τη διάγνωση	Εναντίον της συνήθους φροντίδας	Ψυχική υγεία (SF-36)	RCT	11	882	MD	4.42 (2.87, 5.97)
Ισχυρός	ΣΔ μετά τη διάγνωση	>3 ημέρες/εβδομάδα έναντι της συνήθους φροντίδας	Ψυχική υγεία (SF-36)	RCT	7	603	MD	4.59 (2.88, 6.30)
Ισχυρός	ΣΔ μετά την ολοκλήρωση της πρωτογενούς επικουρικής θεραπείας	Εναντίον της συνήθους φροντίδας	Ψυχική υγεία (SF-36)	RCT	6	619	MD	4.59 (2.76, 6.41)
Υψηλώς ενδεικτικό	Ψυχαγωγική ΣΔ μετά τη διάγνωση σε μετεμμηνοπαυσιακού ασθενείς	Υψηλό vs Χαμηλό	Θνησιμότητα από όλες τις αιτίες	RCT	5	297/263 8	HR	0.60 (0.51, 0.71)
Υψηλώς	ΣΔ μετά τη	Εναντίον της	Κούραση	RCT	63	7056	SMD	0.41 (0.30,

ενδεικτικό	διάγνωση σε ασθενείς που λαμβάνουν συστηματική θεραπεία	συνήθους φροντίδας						0.52)
Υψηλώς ενδεικτικό	Εποπτευόμενη ΣΔ μετά τη διάγνωση	Εναντίον της συνήθους φροντίδας	Κούραση	RCT	20	1629	SMD	-0.73 (-0.99, -0.48)
Υψηλώς ενδεικτικό	Μη εποπτευόμενη ΣΔ μετά τη διάγνωση	Εναντίον της συνήθους φροντίδας	Κούραση	RCT	18	1479	SMD	-0.46 (-0.64, -0.28)
Υψηλώς ενδεικτικό	ΣΔ μετά τη διάγνωση σε ασθενείς που λαμβάνουν συστηματική θεραπεία	Εναντίον της συνήθους φροντίδας	Αερόβια ικανότητα	RCT	56	5544	SMD	0.58 (0.45, 0.72)
Υψηλώς ενδεικτικό	Προοδευτική προπόνηση με αντιστάσεις	Εναντίον της συνήθους φροντίδας	Δύναμη στο πάνω μέρος του σώματος	RCT	11	1490	SMD	0.57 (0.37, 0.76)
Υψηλώς ενδεικτικό	ΣΔ μετά τη διάγνωση σε ασθενείς που λαμβάνουν συστηματική θεραπεία	Εναντίον της συνήθους φροντίδας	Κατάθλιψη	RCT	33	3972	SMD	0.38 (0.25, 0.52)
Καρκίνος του προστάτη								
Ισχυρός	ΣΔ μετά τη διάγνωση	Εναντίον της συνήθους φροντίδας	Καρδιαγγειακή φυσική κατάσταση	RCT	25	1498	SMD	0.46 (0.34, 0.59)
Ισχυρός	Εποπτευόμενη ΣΔ μετά τη διάγνωση σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ADT	Εναντίον της συνήθους φροντίδας	Ειδική για τον καρκίνο ποιότητα ζωής	RCT	12	815	SMD	0.47 (0.33, 0.61)
Ισχυρός	Συνδυασμένη αερόβια και προπόνηση με αντιστάσεις μετά τη διάγνωση	Εναντίον της συνήθους φροντίδας	Καρδιαγγειακή φυσική κατάσταση	RCT	12	921	SMD	0.44 (0.28, 0.59)
Ισχυρός	ΣΔ μετά τη διάγνωση	Εναντίον της συνήθους φροντίδας	Κόπωση στις 12 εβδομάδες	RCT	6	403	MD	4.83 (3.24, 6.43)
Καρκίνος Παχέος εντέρου								
Ισχυρός	ΣΔ μετά τη διάγνωση	Υψηλό vs Χαμηλό	Θνησιμότητα από όλες τις αιτίες	Cohort	10	763/333	RR	0.63 (0.54, 0.74)
Υψηλώς ενδεικτικό	ΣΔ μετά τη διάγνωση	Εναντίον όχι ΣΔ	Θνησιμότητα από όλες τις αιτίες	Cohort	10	2878/12073	RR	0.72 (0.63, 0.82)
Υψηλώς ενδεικτικό	Μετα-διαγνωστική ψυχαγωγική ΣΔ	Υψηλό vs Χαμηλό	Θνησιμότητα από όλες τις αιτίες	Cohort	13	3665/51452	RR	0.67 (0.60, 0.75)
Υψηλώς ενδεικτικό	Συχνότητα (φορές/εβδομάδα) ψυχαγωγικής ΣΔ	Υψηλό vs Χαμηλό	Θνησιμότητα από όλες τις αιτίες	Cohort	4	6959/76615	RR	0.77 (0.72, 0.83)
Καρκίνος του πνεύμονα								
Ισχυρός	Προεγχειρητική	Εναντίον της	Διάρκεια	RCT	6	440	MD	-3.65 (-4.38, -

	άσκηση αναπνοής συν αερόβια προπόνηση	συνήθους φροντίδας	παραμονής στο νοσοκομείο					2.93)
Ισχυρός	Άσκηση για πνευμονική αποκατάσταση σε ασθενείς με καρκίνο και ΧΑΠ	Εναντίον της συνήθους φροντίδας	Διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο	RCT	4	261	MD	-2.13 (-2.66, - 1.61)

* όλες οι συσχετίσεις είναι υπέρ της σωματικής δραστηριότητας

Συντομογραφίες: ΣΔ: σωματική δραστηριότητα; CI: διάστημα εμπιστοσύνης; ADT: θεραπεία στέρησης ανδρογόνων; ΧΑΠ: χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια; RCT: τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή; HR: hazard ratio; MD: mean difference; SMD: standardized mean difference; RR: relative risk.

Πίνακας 2.4: Ενδεικτικά στοιχεία για επιζώντες καρκίνου ανά τύπο όγκου

Εκθεση /Παρέμβαση	Συγκριτής	Αποτέλεσμα	Study Type	Τύπος Μελέ της	Cases /N	Τρόπος Μέτρης	Μέτρηση (95% CI)*
Καρκίνος του Μαστού							
Μετα- διαγνωστική ψυχαγωγική ΣΔ	για κάθε 10 MET-h/εβδομάδα	Θνησιμότητα από όλες τις αιτίες	Cohort	9	3670/ 33765	HR	0.84 (0.78, 0.92)
Μετα- διαγνωστική ψυχαγωγική ΣΔ	Υψηλό vs χαμηλό	Ειδική για τον καρκίνο επιβίωση	Cohort	10	1827/ 34932	HR	0.58 (0.44, 0.77)
Πριν τη διάγνωση ΣΔ	Υψηλό vs χαμηλό	Ειδική για τον καρκίνο επιβίωση	Cohort	15	1417/ 65737	RR	0.74 (0.68, 0.80)
Πριν τη διάγνωση ΣΔ	Μέτρια έναντι χαμηλής	Ειδική για τον καρκίνο επιβίωση	Cohort	14	1842/ 19059	RR	0.76 (0.69, 0.84)
ΣΔ μετά τη διάγνωση	Εναντίον της συνήθους φροντίδας	Προφλεγμονώδεις κυτοκίνες	RCT	50	1985	SMD	-0.28 (-0.41, - 0.16)
		Ανησυχία	RCT	6	604	MD	-3.13 (-4.84, - 1.43)
		Φυσική λειτουργία EORTC	RCT	15	1470	MD	5.48 (3.27, 7.68)
		Φυσική λειτουργία EORTC	RCT	15	1470	MD	5.48 (3.27, 7.68)
		συναισθηματική λειτουργία	RCT	18	1349	MD	0.74 (0.40, 1.08)
		φυσική λειτουργία	RCT	18	1346	MD	1.17 (0.58, 1.75)
		Άπαχη μάζα	RCT	22	1745	SMD	0.58 (0.27, 0.88)
		FACT-B	RCT	13	1050	MD	5.50 (2.42, 8.59)
		FACT-G	RCT	18	1368	MD	4.53 (1.94, 7.13)
		SF36 ψυχική υγεία	RCT	6	374	MD	4.49 (1.86, 7.12)
ΣΔ μετά τη διάγνωση	≥60 λεπτά/συνεδρία έναντι μη ΣΔ	Φυσική λειτουργία EORTC	RCT	10	924	MD	6.27 (3.62, 8.92)
	≥60 λεπτά/συνεδρία έναντι μη ΣΔ	συναισθηματική λειτουργία	RCT	8	522	MD	1.27 (0.67, 1.87)
	<60 λεπτά/συνεδρία έναντι μη ΣΔ	FACT-B	RCT	7	576	MD	3.97 (1.62, 6.31)
	<120 λεπτά την	FACT-B	RCT	7	337	MD	5.92 (2.62, 9.22)

ΣΔ κατά την επικουρική θεραπεία	εβδομάδα έναντι χωρίς ΣΔ >180 λεπτά την εβδομάδα έναντι καθόλου ΣΔ	συναισθηματική λειτουργία	RCT	4	263	MD	1.19 (0.49, 1.90)
	1-3 ημέρες την εβδομάδα έναντι χωρίς ΣΔ	συναισθηματική λειτουργία	RCT	11	736	MD	0.95 (0.43, 1.47)
	1-3 ημέρες την εβδομάδα έναντι χωρίς ΣΔ	Φυσική λειτουργία EORTC	RCT	11	1131	MD	5.51 (3.05, 7.97)
	1-3 ημέρες την εβδομάδα έναντι χωρίς ΣΔ	FACT-G	RCT	9	625	MD	4.80 (2.04, 7.56)
	1-3 ημέρες την εβδομάδα έναντι χωρίς ΣΔ	FACT-B	RCT	9	576	MD	4.61 (1.90, 7.32)
	Εναντίον της συνήθους φροντίδας	Καταλληλότητα	RCT	20	1310	SMD	0.42 (0.25, 0.59)
		Δύναμη Κούραση	RCT	34	3270	SMD	0.47 (0.27, 0.66)
			RCT	24	2018	SMD	-0.46 (-0.66, - 0.27)
		Παγκόσμια βαθμολογία EORTC	RCT	11	948	MD	4.71 (1.93, 7.48)
		Φυσική δραστηριότητα FACT-B	RCT	8	549	SMD	0.29 (0.12, 0.47)
ΣΔ μετά την αρχική θεραπεία	Εναντίον της συνήθους φροντίδας		RCT	8	684	MD	7.06 (3.10, 11.02)
Ομαδική ΣΔ μετά τη διάγνωση	Εναντίον της συνήθους φροντίδας	συναισθηματική λειτουργία FACT-G	RCT	12	918	MD	0.70 (0.29, 1.11)
		Φυσική λειτουργία EORTC	RCT	11	834	MD	4.75 (1.97, 7.52)
			RCT	9	697	MD	6.73 (3.61, 9.86)
		ΓΕΓΟΝΟΣ συναισθηματική λειτουργία FACT-B παγκόσμιο Κούραση	RCT	10	692	MD	0.89 (0.37, 1.41)
Εποπτευόμενη ΣΔ μετά τη διάγνωση	>80% συμμόρφωση έναντι συνήθους φροντίδας >12 εβδομάδες έναντι της συνήθους φροντίδας <12 εβδομάδες έναντι της συνήθους φροντίδας		RCT	6	380	MD	5.58 (2.30, 8.86)
		Κούραση	RCT	9	796	SMD	-0.77 (-1.17, - 0.36)
			RCT	11	1095	SMD	-0.36 (-0.51, - 0.20)
			RCT	9	534	SMD	-1.33 (-1.92, - 0.73)
Μη εποπτευόμενη ΣΔ μετά τη διάγνωση	>80% συμμόρφωση έναντι συνήθους φροντίδας >12 εβδομάδες έναντι της	Κούραση					
			RCT	7	636	SMD	-0.56 (-0.79, - 0.33)
		Κούραση	RCT	11	869	SMD	-0.48 (-0.69, - 0.26)

ΣΔ χωρίς επίβλεψη κατά τη διάρκεια επικουρικής θεραπείας	συνήθους φροντίδας Εναντίον της συνήθους φροντίδας	Κούραση	RCT	16	1435	SMD	-0.38 (-0.56, -0.20)
Προπόνηση αντίστασης μετά τη διάγνωση	Εναντίον της συνήθους φροντίδας	Δύναμη στο πάνω μέρος του σώματος	RCT	4	450	SMD	0.93 (0.73, 1.12)
		Χαμηλότερη δύναμη σώματος	RCT	4	454	SMD	0.75 (0.47, 1.04)
Προπόνηση με αντιστάσεις μετά τη θεραπεία	Εναντίον της συνήθους φροντίδας	Ποσοστό λίπους	RCT	10	650	MD	-0.79 (-1.18, -0.39)
Επιτηρούμενη αντίσταση κατά την επικουρική θεραπεία	Εναντίον της συνήθους φροντίδας	Κούραση	RCT	6	635	SMD	-0.31 (-0.46, -0.15)
Μετά τη διάγνωση συνδυασμένη αερόβια και αντίσταση	Εναντίον της συνήθους φροντίδας	Φυσική λειτουργία EORTC	RCT	5	461	MD	7.53 (4.31, 10.75)
		SF36 ψυχική υγεία	RCT	4	297	MD	5.66 (2.95, 8.38)
		συναισθηματική λειτουργία	RCT	3	335	MD	1.29 (0.58, 2.00)
Συνδυασμένη αερόβια και προπόνηση με αντιστάσεις κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας	Εναντίον της συνήθους φροντίδας	Γνωστική λειτουργία	RCT	3	341	MD	10.70 (4.50, 16.89)
Περπάτημα στο σπίτι μετά τη διάγνωση	Εναντίον της συνήθους φροντίδας	Κούραση	RCT	12	764	SMD	-0.71 (-1.13, -0.29)
Μετεγχειρητική ΣΔ	3 ημέρες μετά την επέμβαση vs καθυστέρηση	Μέρες συνολικού όγκου	RCT	6	540	MD	1.17 (0.66, 1.68)
Μετεγχειρητική αερόβια προπόνηση	Εναντίον της συνήθους φροντίδας	Δυσλειτουργία του άνω άκρου	RCT	4	382	MD	-5.23 (-8.03, -2.43)
Baduanjin μετά τη θεραπεία	Εναντίον της συνήθους φροντίδας	Συνολική βαθμολογία ποιότητας ζωής	RCT	4	273	SMD	0.83 (0.58, 1.08)
		Λειτουργική ευεξία	RCT	4	273	SMD	0.55 (0.31, 0.79)
Γιόγκα μετά τη διάγνωση	Εναντίον της συνήθους φροντίδας	Ανησυχία	RCT	8	505	SMD	-1.35 (-2.09, -0.60)
		Κούραση	RCT	14	882	SMD	-0.99 (-1.56, -0.43)
Καρκίνος του προστάτη							
ΣΔ μετά τη διάγνωση	Εναντίον της συνήθους φροντίδας	Κούραση	RCT	17	1091	SMD	-0.70 (-1.12, -0.29)
		Ψυχική υγεία	RCT	15	1239	MD	2.41 (1.39, 3.43)

ΣΔ μετά τη διάγνωση κατά τη διάρκεια της ADT	Εναντίον της συνήθους φροντίδας	Χαμηλότερη δύναμη σώματος	RCT	16	961	SMD	0.44 (0.26, 0.62)
		Καρδιοαναπνευστική ή ικανότητα	RCT	8	510	SMD	0.32 (0.15, 0.49)
		Κατανάλωση οξυγόνου	RCT	9	470	SMD	0.36 (0.18, 0.55)
		Κούραση	RCT	4	311	MD	3.60 (2.08, 5.12)
		Κούραση					
			RCT	10	825	SMD	-0.34 (-0.51, -0.16)
		Άπαχη μάζα	RCT	9	562	MD	0.88 (0.40, 1.36)
		Χαμηλότερη δύναμη σώματος	RCT	5	264	SMD	0.73 (0.41, 1.05)
		Ποσοστό λίπους	RCT	8	428	MD	-0.93 (-1.39, -0.47)
		Δύναμη στο πάνω μέρος του σώματος	RCT	5	264	SMD	0.42 (0.17, 0.67)
Εποπτευόμενη ΣΔ κατά τη διάρκεια της ADT Αερόβια προπόνηση μετά τη διάγνωση Προπόνηση αντίστασης μετά τη διάγνωση Επιτηρούμενη αντίσταση κατά την ADT Επιτηρούμενη αερόβια και αντίσταση κατά την ADT Μετά τη διάγνωση συνδυάστηκε αερόβια και αντίσταση	Εναντίον της συνήθους φροντίδας	Φυσική απόδοση					
			RCT	12	667	SMD	-0.41 (-0.60, -0.22)
		Καρδιοαναπνευστική ή ικανότητα					
			RCT	8	356	SMD	0.59 (0.29, 0.90)
		Χαμηλότερη δύναμη σώματος					
			RCT	7	366	SMD	0.66 (0.27, 1.04)
		Δύναμη					
			RCT	6	435	SMD	0.67 (0.29, 1.05)
		Δύναμη					
			RCT	9	472	SMD	0.43 (0.24, 0.61)
	Εναντίον της συνήθους φροντίδας	Χαμηλότερη δύναμη σώματος					
			RCT	6	465	SMD	0.43 (0.24, 0.62)
		Κούραση					
			RCT	5	348	SMD	-0.39 (-0.61, -0.18)

Καρκίνος παχέος εντέρου

Πριν τη διάγνωση ΣΔ	Υψηλό vs χαμηλό	Θνησιμότητα από όλες τις αιτίες	Cohort	10	6168/22957	RR	0.82 (0.75, 0.89)
Μέτρια/έντονη ΣΔ αναπνυχής	Υψηλό vs χαμηλό	Θνησιμότητα από όλες τις αιτίες	Cohort	6	4118/63976	RR	0.64 (0.53, 0.79)
Μέτρια/έντονη ΣΔ αναπνυχής	Υψηλό vs χαμηλό	Ειδική για τον καρκίνο επιβίωση	Cohort	4	2195/49686	RR	0.82 (0.74, 0.90)
Όγκος (MET-ώρες/εβδομάδα) ΣΔ αναπνυχής	Υψηλό vs χαμηλό	Θνησιμότητα από όλες τις αιτίες					
			Cohort	7	2408/7076	RR	0.60 (0.48, 0.75)
	ανά 10 ώρες MET/εβδομάδα	Θνησιμότητα από όλες τις αιτίες	Cohort	7	2408/7076	RR	0.76 (0.66, 0.87)
	ανά 10 ώρες MET/εβδομάδα	Ειδική για τον καρκίνο επιβίωση	Cohort	4	437/4866	RR	0.73 (0.63, 0.84)
Διάρκεια (λεπτά/εβδομάδα) ΣΔ αναπνυχής	Υψηλό vs χαμηλό	Θνησιμότητα από όλες τις αιτίες					
			Cohort	5	1920/19305	RR	0.66 (0.52, 0.85)

ΣΔ μετά τη διάγνωση	Εναντίον της συνήθους φροντίδας	Φυσική ικανότητα	RCT	7	295	SMD	0.82 (0.34, 1.29)
Προεγχειρητική άσκηση	>3 εβδομάδες έναντι της συνήθους φροντίδας	Καρδιοαναπνευστική ή ικανότητα	RCT	9	614	MD	32.98 (13.9, 52.1)
Καρκίνος του πνεύμονα							
Προεγχειρητική ΣΔ	Εναντίον της συνήθους φροντίδας	Οποιαδήποτε μετεγχειρητική επιπλοκή	RCT	10	274/714	OR	0.39 (0.25, 0.62)
		Διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο	RCT	10	617	MD	-2.29 (-3.59, -0.99)
		Προεγχειρητική ικανότητα άσκησης	RCT	6	474	MD	29.55 (12.05, 47.04)
Καρκίνος κεφαλής και τραχήλου							
Αποκατάσταση με βάση την άσκηση	Εναντίον της συνήθους φροντίδας	Ποιότητα ζωής μετά από Χημειο-Ακτινοθεραπεία	RCT	3	415	SMD	1.28 (0.86, 1.70)
Αιματολογικές κακοήθειες							
ΣΔ μετά τη διάγνωση σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με SCT	Εναντίον της συνήθους φροντίδας	Ποιότητα ζωής παγκόσμια	RCT	5	294	SMD	0.41 (0.18, 0.64)
Αερόβια προπόνηση μετά τη διάγνωση	Εναντίον της συνήθους φροντίδας	Κούραση	RCT	9	826	SMD	0.31 (0.14, 0.48)
Παιδιατρικοί Καρκίνοι							
Εποπτευόμενη ΣΔ μετά τη διάγνωση	Εναντίον της συνήθους φροντίδας	Επίπεδα σωματικής δραστηριότητας	RCT	3	330	SMD	1.12 (0.60, 1.64)

*όλες οι συσχετίσεις είναι υπέρ τις σωματικής δραστηριότητας

Συντομογραφίες: ΣΔ: σωματική δραστηριότητα; RCT: τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή; ADT: θεραπεία στέρησης ανδρογόνων; SCT: μεταμόσχευση πολυδύναμων κυττάρων; QoL: ποιότητα ζωής; HR: hazard ratio; RR: relative risk; SMD: standardized mean difference; CI: confidence interval.

Καρκίνος του Μαστού

Συνολικά 427 (58%) μετα-αναλύσεις αφορούσαν τον καρκίνο του μαστού. Από αυτές, τα 243 (57%) ήταν στατιστικά σημαντικές. Εννέα μετα-αναλύσεις έδειξαν ισχυρά τεκμήρια (**Πίνακας 2.3**). Συγκεκριμένα, τα άτομα με υψηλότερα επίπεδα σωματικής δραστηριότητας αναψυχής μετά τη διάγνωση σε σύγκριση με αυτά με χαμηλότερα επίπεδα είχαν χαμηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας από κάθε αιτία (HR για υψηλή έναντι χαμηλής σωματικής δραστηριότητας: 0,56· 95% διάστημα εμπιστοσύνης [95%CI]: 0,48 έως 0,64 $p < 10^{-6}$).⁽¹³⁷⁾ Επιπλέον, τα άτομα με υψηλότερα επίπεδα σωματικής δραστηριότητας αναψυχής είχαν χαμηλότερο κίνδυνο υποτροπής (HR: 0,65, 95% CI: 0,58 έως 0,73, $p < 10^{-6}$).⁽¹³⁸⁾ Η σωματική δραστηριότητα μετά τη διάγνωση είχε θετική επίδραση στην κόπωση που σχετίζεται με τον καρκίνο του μαστού (SMD: 0,39; 95%CI: 0,27 έως 0,51, $p < 10^{-6}$).⁽¹³⁹⁾ Σχετικά με την κατάσταση ψυχικής υγείας που αξιολογήθηκε από το ερωτηματολόγιο SF-36 (MD για συνολική σωματική δραστηριότητα: 4,42; 95% CI: 2,87 έως 5,97; $p < 10^{-6}$, MD για άσκηση για περισσότερες από 3 ημέρες την εβδομάδα : 4,59; 95%CI: 2,88

έως 6,30 $p < 10^{-6}$, MD για σωματική δραστηριότητα μετά την ολοκλήρωση της πρωτοβάθμιας εκπαίδευσης επικουρική θεραπεία: 4,59, 95% CI: 2,76 έως 6,41, (140) στο ποσοστό λίπους (MD: -1,48; 95%CI: -1,97 έως -0,99; $p < 10^{-6}$) (141) και στον ΔΜΣ (MD: -0,78; 95%CI: -1,09 έως -0,48, $p < 10^{-6}$) (142). Η προοδευτική προπόνηση με αντιστάσεις μετά τη διάγνωση αύξησε τη δύναμη του κάτω μέρους του σώματος (SMD: 0,48; 95%CI: 0,30 έως 0,67, $p < 10^{-6}$) (143).

Επτά μετα-αναλύσεις παρουσίασαν υψηλώς ενδεικτικά τεκμήρια για καρκίνο του μαστού (Πίνακας 2.3). Οι παρεμβάσεις σωματικής δραστηριότητας μετά τη διάγνωση είχαν θετική επίδραση στην αερόβια ικανότητα (SMD: 0,58; 95%CI: 0,45 έως 0,72, $p < 10^{-6}$) (144) στην κόπωση (SMD: 0,41; 95%CI: 0,30 έως 0,52, $p < 10^{-6}$) (144) και στην κατάθλιψη (SMD: 0,38, 95%CI: 0,25 έως 0,52, $p < 10^{-6}$) (144). Η προοδευτική προπόνηση με αντίσταση είχε θετική επίδραση στη δύναμη του άνω μέρους του σώματος (SMD: 0,57, 95%CI: 0,37 έως 0,76, $p < 10^{-6}$) (143). Άσκηση υπό επίβλεψη (SMD: -0,73; 95%CI: -0,99 έως -0,48; $p < 10^{-6}$) και άσκηση χωρίς επίβλεψη (SMD: -0,46 95%CI: -0,64 έως -0,28; $p < 10^{-6}$) και οι δύο είχαν θετική επίδραση στην κόπωση (145). Τέλος, οι επιζώντες από καρκίνο του μαστού μετά την εμμηνοπαύση με υψηλότερα επίπεδα σωματικής δραστηριότητας αναφυχής μετά τη διάγνωση σε σύγκριση με άτομα με χαμηλότερα επίπεδα είχαν χαμηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας από όλες τις αιτίες (HR high-versus-low: 0,60; 95%CI: 0,51 έως 0,71, $p < 10^{-6}$) (137). Ενδεικτικά τεκμήρια παρατηρήθηκαν σε 58 (Πίνακας 2.4) και ασθενή σε 170 μετα-αναλύσεις.

Καρκίνος του προστάτη

Εκατόν τέσσερις (14%) μετα-αναλύσεις αφορούσαν τον καρκίνο του προστάτη με 58 (55,8%) να είναι στατιστικά σημαντικές. Μόνο 4 μετα-αναλύσεις υποστηρίχθηκαν από ισχυρά τεκμήρια (Πίνακας 2.3). Η σωματική δραστηριότητα μετά τη διάγνωση είχε θετική επίδραση στην καρδιαγγειακή ικανότητα (SMD: 0,46, 95%CI: 0,34 έως 0,59, $p < 10^{-6}$) (146) καθώς και στην κόπωση που μετρήθηκε 12 εβδομάδες μετά την έναρξη της άσκησης που μετρήθηκε με την κλίμακα FACT (MD: 4,83; 95%CI: 3,24 έως 6,43, $p < 10^{-6}$) (147). Η εποπτευόμενη σωματική δραστηριότητα είχε θετική επίδραση στην ποιότητα ζωής που σχετίζεται με τον καρκίνο (QoL) (SMD: 0,47, 95%CI: 0,33 έως 0,61, $p < 10^{-6}$) (148). Τέλος, ο συνδυασμός αερόβιας και προπόνησης με αντίσταση είχε θετική επίδραση στην καρδιαγγειακή ικανότητα (SMD: 0,44; 95%CI: 0,28 έως 0,59, $p < 10^{-6}$) (146). Δεν σημειώθηκαν ιδιαίτερα ενδεικτικά τεκμήρια. Ενδεικτικά τεκμήρια παρατηρήθηκαν σε 19 (Πίνακας 2.4) και αδύναμα σε 35 μετα-αναλύσεις.

Καρκίνος παχέος εντέρου

Εβδομήντα εννέα (10,7%) μετα-αναλύσεις αφορούσαν τον καρκίνο του παχέος εντέρου με 43 (54%) να είναι στατιστικά σημαντικές. Μόνο 1 μετα-ανάλυση παρουσίασε ισχυρά τεκμήρια και 3 παρουσίασε υψηλώς ενδεικτικά τεκμήρια (Πίνακας 2.3). Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι οι επιζώντες από καρκίνο του παχέος εντέρου με υψηλότερα επίπεδα σωματικής δραστηριότητας μετά τη διάγνωση έχουν χαμηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας από όλες τις αιτίες (RR high-versus-low: 0,63; 95%CI: 0,54 έως 0,74; $p < 10^{-6}$) (149). Όσον αφορά τα εξαιρετικά ενδεικτικά τεκμήρια, η σωματική δραστηριότητα μετά τη διάγνωση έχει θετική επίδραση στη θνησιμότητα από κάθε αιτία σε σύγκριση με τη μη σωματική δραστηριότητα/περιστασιακή σωματική δραστηριότητα (RR: 0,72; 95%CI: 0,63 έως 0,82, $p < 10^{-6}$) (149). Οι επιζώντες από καρκίνο του παχέος εντέρου με υψηλότερη σωματική δραστηριότητα αναφυχής μετά τη διάγνωση έχουν χαμηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας από όλες τις αιτίες (RR high-versus-low: 0,67; 95%CI: 0,60 έως 0,75; $p < 10^{-6}$), ενώ οι επιζώντες με υψηλότερη συχνότητα ψυχαγωγίας Η σωματική δραστηριότητα έχει επίσης

χαμηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας από όλες τις αιτίες (RRhigh-versus-low: 0,77; 95%CI: 0,72 έως 0,83 $p<10^{-6}$). (150) Ενδεικτικά τεκμήρια παρατηρήθηκαν σε 9 (**Πίνακας 2.4**) και αδύναμα τεκμήρια σε 30 μετα-αναλύσεις.

Καρκίνος του πνεύμονα

Πενήντα τέσσερις (7,4%) μετα-αναλύσεις αφορούσαν τον καρκίνο του πνεύμονα, με 24 (44,4%) να είναι στατιστικά σημαντικές και μόνο 2 μετα-αναλύσεις υποστηρίχθηκαν από ισχυρά τεκμήρια (**Πίνακας 2.3**). Η άσκηση για πνευμονική αποκατάσταση έχει θετική επίδραση στη διάρκεια παραμονής μετά από χειρουργική επέμβαση καρκίνου του πνεύμονα (MD: -3,65; 95%CI: -4,38 έως -2,93; $p<10^{-6}$). (151) Ο συνδυασμός προεγχειρητικής αναπνευστικής άσκησης και αερόβιας προπόνησης μειώνει επίσης τη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο (MD: -3,65; 95%CI: -4,38 έως -2,93; $p<10^{-6}$). (152) Δεν σημειώθηκαν ιδιαίτερα ενδεικτικά τεκμήρια. Ενδεικτικά τεκμήρια παρατηρήθηκαν σε 3 (**Πίνακας 2.5**) και ασθενή σε 21 μετα-αναλύσεις.

Αιματολογικές και άλλες κακοήθειες

Πενήντα οκτώ (8%) μετα-αναλύσεις αφορούσαν σε αιματολογικές κακοήθειες, με 19 (32,7%) να είναι στατιστικά σημαντικές, από τις οποίες 2 κατηγοριοποιήθηκαν ως ενδεικτικές (**Πίνακας 2.4**), που συνίστανται σε βελτίωση της κόπωσης και στην ποιότητα ζωής και 17 ως αδύναμες απόδειξη. Δώδεκα (1,6%) μετα-αναλύσεις αφορούσαν πληθυσμούς παιδικού καρκίνου. Από αυτά, 9 (75%) ήταν στατιστικά σημαντικά και όλα κατηγοριοποιήθηκαν ως αδύναμα τεκμήρια, εκτός από το 1 που κατηγοριοποιήθηκε ως ενδεικτικό (αύξηση των επιπέδων σωματικής δραστηριότητας ως αποτέλεσμα). Πέντε (0,7%) μετα-αναλύσεις αφορούσαν καρκίνους κεφαλής και τραχήλου, από τους οποίους μόνο μία στατιστικά σημαντική ανάλυση προέκυψε και βαθμολογήθηκε ως ενδεικτική, αναφερόμενη στην ποιότητα ζωής μετά από ακτινο-χημειοθεραπεία.

Ποιοτική αξιολόγηση μετα-αναλύσεων

Μετά την αξιολόγηση των 102 δημοσιεύσεων με το εργαλείο AMSTAR 2, 5 είχαν υψηλή, 4 μέτρια, 11 χαμηλή και 82 κρίσιμα χαμηλή ποιότητα. Ογδόντα δύο δημοσιεύσεις είχαν τουλάχιστον δύο κρίσιμα ελαττώματα. Τα πιο κοινά ελαττώματα σε όλες τις δημοσιεύσεις ήταν η έλλειψη: λίστας εξαιρεμένων μελετών με λόγο αποκλεισμού ($n=84$), αντιμετώπιση του κινδύνου μεροληψίας κατά την ερμηνεία των αποτελεσμάτων ($n=67$), καθιερωμένο πρωτόκολλο μελέτης ($n=49$), διερεύνηση μεροληψίας δημοσίευσης ($n=27$) και κατάλληλη μέθοδος για στατιστικό συνδυασμό αποτελεσμάτων ($n=23$). Ως ανάλυση ευαισθησίας, όταν δεν θεωρήσαμε το καθιερωμένο πρωτόκολλο μελέτης και τη λίστα των αποκλεισμένων μελετών ως κρίσιμα ελαττώματα, 5 μελέτες είχαν υψηλή, 28 μέτρια, 24 χαμηλή και 45 κρίσιμα χαμηλή ποιότητα. Από τις 16 μελέτες που οδήγησαν τα ισχυρά και υψηλώς ενδεικτικά τεκμήρια, 1 ήταν υψηλής ποιότητας (θνησιμότητα από όλες τις αιτίες στον καρκίνο του παχέος εντέρου), 8 μέτριας ποιότητας (θνησιμότητα από όλες τις αιτίες, υποτροπή, ποσοστό λίπους, ψυχική υγεία, άσκηση υπό επίβλεψη/μη επίβλεψη για κόπωση, κόπωση σε ασθενείς που λαμβάνουν συστηματική θεραπεία, αερόβια ικανότητα και κατάθλιψη σε καρδιαγγειακή ικανότητα και ειδική για τον καρκίνο ποιότητα ζωής καρκίνος του προστάτη), 3 χαμηλής ποιότητας (ΔΜΣ και σωματική δύναμη στον καρκίνο του μαστού, σωματική δραστηριότητα μετά τη διάγνωση και θνησιμότητα από όλες τις αιτίες στον καρκίνο του παχέος εντέρου) και 4 κρίσιμης ποιότητας (σωματική δραστηριότητα μετά τη διάγνωση για κόπωση στον καρκίνο του μαστού, κόπωση σε καρκίνο του προστάτη, διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο σε καρκίνο του πνεύμονα [2 συσχετίσεις]).

Ανάλυση ευαισθησίας στη βαθμολόγηση αποδεικτικών στοιχείων

Χρησιμοποιώντας ένα όριο 250 ασθενών/περιπτώσεων (για συνεχή/ διχοτομικά αποτελέσματα) ως το όριο για το κριτήριο του μεγέθους του δείγματος, 16 μετα-αναλύσεις κατηγοριοποιήθηκαν ως ισχυρές και 10 ως υψηλώς ενδεικτικές. Χρησιμοποιώντας 1000 περιπτώσεις/ασθενείς ως διαχωρισμό, μόνο 4 μετα-αναλύσεις είχαν ισχυρά τεκμήρια (συμπεριλαμβανομένης της κόπωσης, της δύναμης του κάτω σώματος και της θνησιμότητας από κάθε αιτία στον καρκίνο του μαστού, καθώς και της καρδιαγγειακής ικανότητας σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη) και 12 υποβαθμίστηκαν σε αδύναμα τεκμήρια, ενώ 1 μετα-ανάλυση υποβαθμίστηκε από υψηλώς ενδεικτική σε ασθενή τεκμήρια (θνησιμότητα από όλες τις αιτίες σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού μετά την εμμηνόπαυση). Με 500 περιπτώσεις/ασθενείς ως όριο, μόνο 3 μετα-αναλύσεις υποβαθμίστηκαν από ισχυρές σε αδύναμες ενδείξεις (κόπωση για καρκίνο του προστάτη, 2 συσχετίσεις για τη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο στον καρκίνο του πνεύμονα), ενώ 1 μετα-ανάλυση υποβαθμίστηκε από εξαιρετικά υποδηλωτική σε αδύναμη (θνησιμότητα από όλες τις αιτίες σε μετεμμηνοπαυσιακούς ασθενείς με καρκίνο του μαστού).

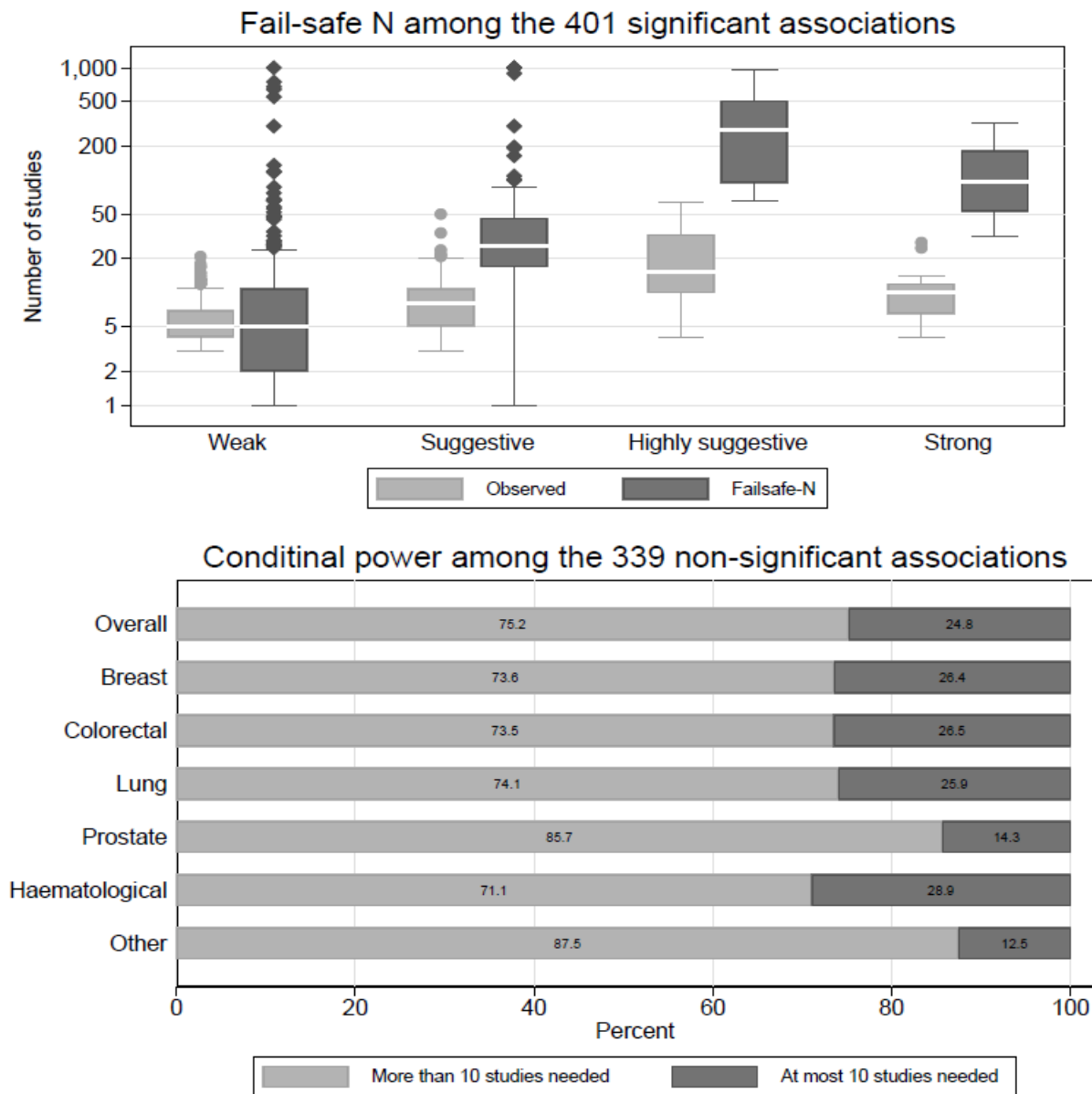
Η αξιολόγηση αποδεικτικών στοιχείων με βάση το GRADE πραγματοποιήθηκε σε 21 δημοσιεύσεις και για συνολικά 102 αναλύσεις.(141, 144, 148, 151-168)Από αυτά, 3 είχαν υψηλή, 34 μέτρια, 40 χαμηλή και 25 πολύ χαμηλή ποιότητα. Η υποβάθμιση ενός ή περισσότερων επιπέδων GRADE αποδόθηκε σε κίνδυνο μεροληψίας (n=75, 75%), ασυνέπεια (n=42, 43%), έμμεσο (n=8, 8%), ανακρίβεια (n=47, 48%) και μεροληψία δημοσίευσης (n=6, 6%). Συνολικά, 52 αναλύσεις (51%) παρουσίασαν είτε πλήρη συμφωνία (31%) είτε διαφορά σε ένα επίπεδο αποδεικτικών στοιχείων (20%) σε σύγκριση με την προσέγγισή μας για τη βαθμολόγηση αποδεικτικών στοιχείων, ενώ 38 (37%) είχαν διαφωνία δύο επιπέδων. Μόνο 12 αναλύσεις (12%) παρουσίασαν μεγαλύτερες διαφωνίες μεταξύ των δύο προσεγγίσεων βαθμολόγησης αποδεικτικών στοιχείων με βάση μια διαφορά τριών επιπέδων. Από αυτές, 9 αναλύσεις ήταν μη σημαντικές με βάση τη βαθμολόγησή μας και αξιολογήθηκαν ως μέτρια τεκμήρια με βάση τα κριτήρια GRADE και 3 είχαν αδύναμα τεκμήρια με βάση τη βαθμολόγησή μας, αλλά θεωρήθηκαν υψηλές χρησιμοποιώντας το GRADE. Αυτές οι αναλύσεις υψηλού GRADE, συμπεριλαμβανομένης της μετεγχειρητικής σωματικής δραστηριότητας για την αύξηση της καρδιοαναπνευστικής ικανότητας και της προεγχειρητικής άσκησης για τη μείωση των πνευμονικών επιπλοκών στον καρκίνο του πνεύμονα, έλαβαν αδύναμα τεκμήρια στην ανασκόπησή μας λόγω του μικρού μεγέθους δείγματος ή του μικρού αριθμού περιπτώσεων (n= 72, 73, 182) αλλά δεν υποβαθμίστηκαν λόγω ανακρίβειας στην αντίστοιχη προσέγγιση GRADE. Επιπλέον, αν και τα 3 διέτρεχαν σοβαρό κίνδυνο μεροληψίας χρησιμοποιώντας το GRADE, όλα αναβαθμίστηκαν λόγω του κριτηρίου του μεγάλου μεγέθους επίδρασης. Τέλος, ενώ το GRADE ήταν ως επί το πλείστον υψηλότερο ή ίσο σε σύγκριση με τη βαθμολόγηση των αποδεικτικών στοιχείων, υπήρξαν 2 αναλύσεις που κατηγοριοποιήσαμε ως ισχυρά τεκμήρια (μείωση ποσοστού λίπους στον καρκίνο του μαστού, διάρκεια παραμονής σε ασθενείς με ΧΑΠ με καρκίνο του πνεύμονα), οι οποίες αξιολογήθηκαν ως χαμηλό με βάση τα κριτήρια GRADE μετά την υποβάθμιση για κίνδυνο μεροληψίας και ανακρίβειας.

Αριθμός πρόσθετων μελετών που απαιτούνται για να αλλάξουν τα τρέχοντα μετα-αναλυτικά τεκμήρια

Μεταξύ των 119 μετα-αναλύσεων που πέτυχαν ισχυρά, υψηλώς ενδεικτικά ή ενδεικτικά τεκμήρια, ο διάμεσος FSN ήταν 26 (εύρος: 1 έως πάνω από 1000) για μετα-αναλύσεις με ενδεικτικά τεκμήρια, 284 (εύρος: 66 έως 956) για πολύ υποδηλωτική και 98 (εύρος: 32 έως 323) για ισχυρά τεκμήρια, που δείχνουν ότι απαιτείται ένα πολύ μεγάλο ποσό από νέες μελέτες παρόμοιου μεγέθους, προκειμένου αυτές οι συσχετίσεις να χάσουν τη στατιστική τους σημασία (Εικόνα 2.2). Για τις 268 συσχετίσεις με αδύναμα τεκμήρια, ο διάμεσος FSN ήταν 5 (εύρος: 1 έως πάνω

από 1000) και ο FSN ήταν μικρότερος από τον αριθμό των μελετών που περιλαμβάνονται στις τρέχουσες μετα-αναλύσεις για 135 συγκρίσεις, υποστηρίζοντας περαιτέρω τα αδύναμα τεκμήρια τους για συσχέτιση.

Οι περισσότερες μη στατιστικά σημαντικές μετα-αναλυτικές συγκρίσεις απαιτούσαν περισσότερες από 10 πρόσθετες μελέτες για την επίτευξη τουλάχιστον 80% CP για τον εντοπισμό μιας στατιστικά σημαντικής εκτίμησης χρησιμοποιώντας είτε την εκτίμηση τυχαίων επιδράσεων (246/339; 72,6%) είτε την εκτίμηση της μεγαλύτερης μελέτης (242; 71,6%) (**Εικόνα 2.2**). Σε 18 (5,3%) συσχετίσεις, ο εκτιμώμενος αριθμός πρόσθετων μελετών που θα μπορούσαν να παρέχουν επαρκή ισχύ για να οδηγήσουν σε στατιστικά σημαντικές εκτιμήσεις ήταν μικρότερος από τον αριθμό των μελετών που περιλαμβάνονται στις τρέχουσες μετα-αναλύσεις, γεγονός που υποδηλώνει ότι περαιτέρω μελέτη θα μπορούσε να αλλάξει τα συμπεράσματα. Αυτά περιελάμβαναν: αυτοεκτίμηση, ποιότητα ζωής (συνολική και ειδική για τον καρκίνο), κόπωση, άγχος και σωματική λειτουργία στον καρκίνο του μαστού κατά την επικουρική θεραπεία, γιόγκα για σωματική ευεξία στον καρκίνο του μαστού, συναισθηματική και σωματική λειτουργία στον καρκίνο του μαστού, οστική πυκνότητα και κατάθλιψη κατά τη διάρκεια θεραπείας στέρησης ανδρογόνων στον καρκίνο του προστάτη, ειδική για τον καρκίνο ποιότητα ζωής στον καρκίνο του προστάτη, επίπεδα σωματικής δραστηριότητας στον καρκίνο του παχέος εντέρου, ειδική για τον καρκίνο επιβίωση στον ορθοκολικό καρκίνο, αερόβια προπόνηση και σωματική λειτουργία σε αιματολογικές κακοήθειες, QoL σε ασθενείς με θρομβοπενία μετά από χημειοθεραπεία για αιματολογικές κακοήθειες και λειτουργία ρόλου σε αιματολογικές κακοήθειες που αντιμετωπίζονται με μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων.



Εικόνα 2.2: α) Αριθμός Fail Safe μεταξύ των 401 σημαντικών συσχετίσεων (αδύναμα, ενδεικτικά, υψηλώς ενδεικτικά και ισχυρά τεκμήρια): Τα ανοιχτά γκρι πλαίσια δείχνουν τον παρατηρούμενο αριθμό συσχετίσεων στην ανασκόπηση ομπρέλα ανά βαθμίδα τεκμηρίων, ενώ τα σκούρα γκρι πλαίσια δείχνουν τον αριθμό των μελετών που απαιτούνται προκειμένου αυτές οι ενώσεις να χάσουν τη στατιστική τους σημασία. Ισχυρά, υψηλώς ενδεικτικά και ενδεικτικά στοιχεία απαιτούν σημαντικά μεγαλύτερο αριθμό μελετών σε σύγκριση με τις ήδη υπάρχουσες προκειμένου να χαθεί η στατιστική σημασία. β) Μεταξύ των 339 μη σημαντικών συσχετίσεων: Το σκούρο γκρι μέρος της ράβδου δείχνει το ποσοστό των μη σημαντικών συσχετίσεων που απαιτούν 10 ή λιγότερες μελέτες προκειμένου να αποκτήσουν δυνητικά στατιστική σημασία.

2.4 Συζήτηση

Αυτή η ανασκόπηση τύπου ομπρέλα αξιολόγησε 740 μετα-αναλύσεις από περισσότερες από εκατό δημοσιεύσεις και βαθμολόγησε τα υπάρχοντα τεκμήρια σχετικά με την επίδραση της σωματικής δραστηριότητας για οποιοδήποτε έκβαση σε επιζώντες καρκίνου οποιουδήποτε τύπου καρκίνου. Από αυτές, 668 (90%) μετα-αναλύσεις περιελάμβαναν RCT και μόνο 72 (10%) περιελάμβαναν μελέτες κοόρτης, ενώ συνολικά 401 (54%) συσχετίσεις ήταν στατιστικά σημαντικές. Συνολικά, 16 μετα-αναλυτικές συσχετίσεις παρουσίασαν ισχυρά τεκμήρια και 10 συσχετίσεις παρουσίασαν υψηλώς ενδεικτικά τεκμήρια. Στον καρκίνο του μαστού, ισχυρά και υψηλώς ενδεικτικά τεκμήρια υποστήριξαν ότι η σωματική δραστηριότητα μετά τη διάγνωση μειώνει την υποτροπή της νόσου,(138) τη θνησιμότητα,(137) τη κόπωση που σχετίζεται με τον καρκίνο,(139, 144, 145)και τη κατάθλιψη,(144)και βελτιώνει την ψυχική υγεία,(140) τη δύναμη σώματος,(143)την αερόβια ικανότητα,(144)και την απώλεια βάρους.(141, 142)Στον καρκίνο του προστάτη, ισχυρά τεκμήρια υποστήριξαν τη συσχέτιση της σωματικής δραστηριότητας μετά τη διάγνωση με την καλύτερη καρδιαγγειακή ικανότητα,(146)ειδική για τον καρκίνο ποιότητα ζωής(148)και λιγότερη κούραση.(147)Στον καρκίνο του παχέος εντέρου, τόσο ισχυρά όσο και υψηλώς ενδεικτικά τεκμήρια έδειξαν ότι η σωματική δραστηριότητα μετά τη διάγνωση μείωσε τη συνολική θνησιμότητα,(149)ενώ υψηλώς ενδεικτικά τεκμήρια υποστήριξαν ότι τα υψηλότερα επίπεδα σωματικής δραστηριότητας αναψυχής μείωσαν επίσης τη συνολική θνησιμότητα.(150)Στον καρκίνο του πνεύμονα, ισχυρά τεκμήρια υποστήριξαν τη χρήση προεγχειρητικού συνδυασμού αναπνευστικής άσκησης και σωματικής δραστηριότητας για τη μείωση της διάρκειας παραμονής των ασθενών στο νοσοκομείο.(151, 152) Τα αποτελέσματα από τη μελέτη μας συμπληρώνουν τις τρέχουσες συστάσεις σωματικής δραστηριότητας αξιολογώντας διεξοδικά τα τεκμήρια μεταξύ της σωματικής δραστηριότητας και των εκβάσεων που σχετίζονται με επιζώντες συγκεκριμένων τύπου καρκίνου, διευκολύνοντας την εξατομικευμένη και στοχευμένη συνταγογράφηση σωματικής δραστηριότητας βάσει αποδείξεων στη κλινική ογκολογική πρακτική.

Η βελτιωμένη επιβίωση του καρκίνου μπορεί να επιτευχθεί με σωματική δραστηριότητα μέσω μιας σειράς υποθετικών οδών.(169)Η άσκηση έχει αποδειχθεί ότι έχει άμεση επίδραση σε εγγενείς παράγοντες του όγκου που εμποδίζουν την ανάπτυξη, την εξέλιξη και τη μετάσταση,(170)καθώς και για την πρόκληση αντινεοπλασματικών επιδράσεων τόσο σε συστηματικό όσο και σε ενδοογκικό επίπεδο.(171)Συγκεκριμένα, η άσκηση μπορεί επίσης να ενισχύσει την αποτελεσματικότητα των θεραπειών για τον καρκίνο μέσω ευνοϊκών προσαρμογών στη σηματοδότηση της οδού του όγκου, τις ορμόνες, το μεταβολισμό, τη φλεγμονή και την ανοσογονικότητα, καθώς και αυξάνοντας τη ροή του αίματος και την αγγείωση του όγκου.(10)Η σωματική δραστηριότητα μπορεί να επηρεάσει τις περισσότερες από αυτές τις οδούς που αναφέρονται άμεσα ή έμμεσα λόγω των επιπτώσεών της στη μείωση του σωματικού βάρους.(172)Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι η σωματική δραστηριότητα τείνει να αποκαλύπτει μια ισχυρότερη επιρροή σε κάθε αιτία σε σύγκριση με τη θνησιμότητα λόγω καρκίνου, ένα φαινόμενο που πιθανότατα αποδίδεται στη μείωση του κινδύνου θανάτου από καρδιαγγειακή νόσο.(172)

Τα αποτελέσματα ποιότητας ζωής έχουν αξιολογηθεί σε μια πλειάδα μετα-αναλύσεων που περιλαμβάνονται σε αυτήν την ανασκόπηση-ομπρέλα. Μείωση ποιότητας ζωής λόγω συμπτωμάτων καρκίνου και τα μακροχρόνια ανεπιθύμητα συμβάντα που σχετίζονται με τη θεραπεία, όπως πόνος, κόπωση, κατάθλιψη, αδυναμία και λειτουργική αναπηρία, μπορούν να επηρεάσουν πολλές πτυχές της καθημερινής ζωής των επιζώντων, συμπεριλαμβανομένης της απασχόλησης, της κοινωνικής δικτύωσης, της οικογενειακής ζωής και της ψυχαγωγίας.(173)Στις αναλύσεις μας, η βελτίωση της κόπωσης μέσω της άσκησης ήταν το αποτέλεσμα που υποστηρίχθηκε συχνότερα από τεκμήρια υψηλού επιπέδου. Αυτό είναι κρίσιμο, καθώς η κόπωση είναι ένα από τα πιο κοινά συμπτώματα που σχετίζονται τόσο με τη

διαδικασία της νόσου όσο και με τις παρενέργειες του φαρμάκου.(174) Άλλα αξιοσημείωτα αποτελέσματα που σχετίζονται με την ποιότητα ζωής που έλαβαν υψηλού επιπέδου τεκμήρια αφορούσαν τη σωματική ικανότητα και την ψυχική υγεία.

Το εάν η άσκηση πρέπει να ξεκινήσει κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία είναι θέμα συνεχούς συζήτησης. Έχει προταθεί ότι για τους επιζώντες από καρκίνο του μαστού, η θετική επίδραση της σωματικής δραστηριότητας στην ποιότητα ζωής είναι πιο πιθανό να παρατηρηθεί όταν η παρέμβαση ξεκινά μετά την αρχική επικουρική θεραπεία και όχι κατά τη διάρκεια της θεραπείας.(140) Αυτό πιθανότατα συμβαίνει επειδή κατά τη διάρκεια της θεραπείας οι παρενέργειες που σχετίζονται με τη θεραπεία θα μπορούσαν να επηρεάσουν την τήρηση των παρεμβάσεων σωματικής δραστηριότητας και να μετριάσουν τυχόν επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής.(175) Ωστόσο, για τους επιζώντες του καρκίνου που είναι σε θέση να ασκηθούν, υπάρχουν επίσης τεκμήρια ότι η άσκηση μπορεί να είναι ευεργετική στη διαχείριση πολλών πτυχών της ποιότητας ζωής κατά τη διάρκεια της θεραπείας του καρκίνου.(118) Τα αποτελέσματα από τη μελέτη μας επιτρέπουν τώρα την αποσαφήνιση αυτού του κλινικού ερωτήματος μέσω μιας προσέγγισης βασισμένης σε τεκμήρια, καθώς υπάρχουν ισχυρά, υψηλώς ενδεικτικά και ενδεικτικά τεκμήρια για σωματική δραστηριότητα τόσο κατά τη διάρκεια όσο και μετά τη θεραπεία για βελτίωση συγκεκριμένων αποτελεσμάτων και για ορισμένους καρκίνους, ιδιαίτερα τον καρκίνο του μαστού.

Μεγάλο ενδιαφέρον παρουσιάζει και η προεγχειρητική άσκηση. Αυτή μπορεί να θεωρηθεί μια ειδική κατηγορία σωματικής δραστηριότητας για τους επιζώντες καρκίνου, καθώς αντί να στοχεύει στα τυπικά μακροπρόθεσμα οφέλη για την ποιότητα ζωής και την επιβίωση, η προεγχειρητική άσκηση στοχεύει στην άμεση βελτίωση των αποτελεσμάτων κατά τη διάρκεια και μετά την επέμβαση καρκίνου. Αυτή η ανασκόπηση τύπου ομπρέλα κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ο προεγχειρητικός συνδυασμός αναπνευστικής άσκησης και σωματικής δραστηριότητας υποστηρίζεται από ισχυρά τεκμήρια για τον καρκίνο του πνεύμονα. Επιπλέον, υπάρχουν ενδεικτικά τεκμήρια για προεγχειρητική σωματική δραστηριότητα και μειωμένες μετεγχειρητικές επιπλοκές, διάρκεια νοσηλείας και αυξημένη προεγχειρητική ικανότητα άσκησης στον καρκίνο του πνεύμονα, καθώς και προεγχειρητική άσκηση και αυξημένη καρδιοαναπνευστική ικανότητα στον καρκίνο του παχέος εντέρου.

Προχωρώντας, φαίνεται απαραίτητο να κατευθύνονται οι προσπάθειες προς την ανάπτυξη παρεμβάσεων δημόσιας πολιτικής, δομημένου περιβάλλοντος και σωματικής δραστηριότητας.(176) Η τακτική συνταγογράφηση της άσκησης και η ενσωμάτωση προγραμμάτων σωματικής δραστηριότητας στην κλινική πράξη έχουν αρχίσει να αναδεικνύονται ως αναμφισβήτητη αναγκαιότητα.(119) Οι παρεμβάσεις αλλαγής συμπεριφοράς, η κοινωνική υποστήριξη και η παροχή κινήτρων, καθώς και εργαλεία, όπως φορητοί ιχνηλάτες σωματικής δραστηριότητας και βηματόμετρα, έχουν κριθεί αποτελεσματικά, από μια σειρά δημοσιευμένων μελετών, για την προώθηση και τη συνεπή τήρηση της άσκησης.(177-181) Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι οι παρεμβάσεις άσκησης για τους επιζώντες καρκίνου έχουν επίσης αποδειχθεί ότι είναι οικονομικά αποδοτικές, καθώς κάθε βελτιστοποίηση προς μια πιο ολιστική φροντίδα του καρκίνου του ασθενούς θα πρέπει να γίνεται λαμβάνοντας υπόψη το γεγονός ότι τα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης λειτουργούν υπό περιορισμένες δημοσιονομικές συνθήκες.(182-184)

Τέλος, υπάρχουν αρκετά κενά αποδεικτικών στοιχείων που πρέπει να αντιμετωπιστούν. Η υπάρχουσα έρευνα εστιάζει μόνο σε συγκεκριμένες θέσεις καρκίνου (μαστού, προστάτη, παχέος εντέρου, πνεύμονα, αιματολογικές, κεφαλής και τραχήλου) και ενώ τα αποτελέσματα φαίνονται ισχυρά, η έλλειψη δεδομένων για άλλους τύπους καρκίνου περιορίζει τη γενίκευση των ευρημάτων μας. Πρωτοπαθείς καρκίνοι με ελάχιστη εκπροσώπηση σε μετα-αναλύσεις σωματικής δραστηριότητας περιελάμβαναν κακοήθειες του εγκεφάλου, της κεφαλής και του τραχήλου, του

δέρματος, του στομάχου, του παγκρέατος, του ήπατος και των γυναικολογικών κακοηθειών. Ωστόσο, έχουν ήδη αναφερθεί πολλά υποσχόμενα δεδομένα για έναν αριθμό από αυτούς τους καρκίνους.(185-188)Οι μελλοντικές ερευνητικές προοπτικές υπογραμμίστηκαν επίσης από τις αναλύσεις ισχύος, δείχνοντας ότι περίπου το ένα τέταρτο των μετα-αναλυτικών συσχετίσεων στον καρκίνο του μαστού, του πνεύμονα και του παχέος εντέρου έχουν την ικανότητα να αποκτήσουν στατιστική σημασία με μεγαλύτερες μελλοντικές μετα-αναλύσεις. Ορισμένες αναλύσεις ειδικού ενδιαφέροντος που επί του παρόντος αποδίδουν μη σημαντικά αποτελέσματα, αλλά θα μπορούσαν ενδεχομένως να αναβαθμιστούν εάν διενεργηθεί επαρκής αριθμός μελετών τα επόμενα χρόνια, περιλαμβάνουν την επιβίωση χωρίς νόσο στον καρκίνο του παχέος εντέρου,(189)ειδική για τον καρκίνο επιβίωση στον καρκίνο του μαστού και του παχέος εντέρου,(137, 189)οποιαδήποτε σοβαρή μετεγχειρητική επιπλοκή στον καρκίνο του πνεύμονα,(167)καθώς και μια πληθώρα συνεχών αποτελεσμάτων που περιλαμβάνουν την ποιότητα ζωής, την ανθρωπομετρία και τη φυσική ικανότητα. Παρόλο που η σωματική δραστηριότητα κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία συνδέθηκε με έναν αριθμό εκβάσεων σε αυτήν την ανασκόπηση ομπρέλα, η συσχέτιση της άσκησης πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας και της ανταπόκρισης στη θεραπεία του καρκίνου δεν μπορούσε να αντιμετωπιστεί λόγω έλλειψης σχετικών μετα-αναλυτικών δεδομένων, παρά την μείζονος κλινικής σημασίας. Η συσχέτιση της σωματικής δραστηριότητας με υψηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης έχει αναφερθεί για τον καρκίνο του μαστού,(190)αλλά απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για να διαπιστωθεί η σχέση της άσκησης με την ολοκλήρωση και την ανταπόκριση της θεραπείας.(191, 192)Ένα άλλο ουσιαστικό επόμενο βήμα, μετά τα αποτελέσματά μας, θα πρέπει να αφορά την αποσαφήνιση της βέλτιστης δόσης και έντασης κάθε τύπου άσκησης προκειμένου να επιτευχθούν τα αποτελέσματα που υποστηρίζονται από ισχυρά, υψηλώς ενδεικτικά και ενδεικτικά τεκμήρια. Τέλος, οι μελλοντικές μελέτες σωματικής δραστηριότητας θα πρέπει να δώσουν ιδιαίτερη έμφαση στην παροχή δεδομένων που διευκολύνουν τις αναλύσεις ανά στάδιο καρκίνου, καθώς και δημογραφικούς παράγοντες όπως το φύλο.

Θα πρέπει να επισημανθούν αρκετά δυνατά σημεία της μελέτης μας. Το εύρος των καρκίνων με τα διαθέσιμα δεδομένα, καθώς και η συμπερίληψη κάθε είδους σωματικής δραστηριότητας για κάθε δημοσιευμένη έκβαση για τους επιζώντες καρκίνου, καθιερώνει αυτή τη μελέτη ως έναν πολύτιμο χάρτη του τρέχοντος σώματος αποδεικτικών στοιχείων για την άσκηση στη φροντίδα του καρκίνου. Επιπλέον, πραγματοποιήθηκε συστηματική ταξινόμηση της βεβαιότητας των αποδεικτικών στοιχείων σε κατηγορίες, αντιμετωπίστηκαν τα κενά των στοιχείων και επισημάνθηκαν κατευθύνσεις για μελλοντική έρευνα. Τέλος, οι αναλύσεις ευαισθησίας που άλλαξαν τα όρια του αριθμού των περιπτώσεων/ασθενών για βαθμολόγηση αποδεικτικών στοιχείων παρείχαν παρόμοια αποτελέσματα. Τα αποτελέσματά μας θα πρέπει επίσης να ερμηνεύονται υπό το πρίσμα ορισμένων περιορισμών. Η ποιότητα των δημοσιεύσεων που συμπεριλήφθηκαν όπως αξιολογήθηκε από το εργαλείο AMSTAR 2 ήταν γενικά χαμηλή, με τα πιο κοινά κρίσιμα ελαττώματα να είναι η έλλειψη λίστας για αποκλεισμένες μελέτες με λόγους αποκλεισμού, η ανεπαρκής λογιστική για τον κίνδυνο μεροληψίας κατά την ερμηνεία των αποτελεσμάτων, η απουσία πρωτοκόλλου και έρευνας για μεροληψία δημοσίευσης. Ωστόσο, όταν συγκρίναμε την προσέγγιση βαθμολόγησης αποδεικτικών στοιχείων με την προσέγγιση GRADE, η οποία περιλαμβάνει την αξιολόγηση του κινδύνου μεροληψίας ως βασικό κριτήριο, τα αποτελέσματα βρέθηκαν ως επί το πλείστον συνεπή. Επιπλέον, οι ασυνέπειες στους ορισμούς, τις μετρήσεις και τον χρόνο αξιολόγησης της σωματικής δραστηριότητας σε όλες τις μελέτες αποτελούν πρόκληση για την πραγματοποίηση άμεσων συγκρίσεων και την εξαγωγή οριστικών συμπερασμάτων. Ενώ κάναμε σημαντική προσπάθεια για να εντοπίσουμε όλες τις σχετικές δημοσιεύσεις μετα-ανάλυσης χρησιμοποιώντας μια ολοκληρωμένη στρατηγική αναζήτησης, ο αλγόριθμός μας μπορεί να έχει χάσει ορισμένες σχετικές μελέτες. Ωστόσο, δεδομένου του

εύρους των ενώσεων που καλύπτονται στην ανασκόπησή μας, φαίνεται απίθανο να έχουμε χάσει σημαντικές συστηματικές επισκοπήσεις στον τομέα.

Συμπερασματικά, αυτή η ανασκόπηση ομπρέλα συνέλεξε και συνόψισε διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την επίδραση της άσκησης σε άτομα που επιβίωσαν από καρκίνο για κάθε τύπο καρκίνου και οποιαδήποτε έκβαση. Υπάρχουν ισχυρά και υψηλώς ενδεικτικά τεκμήρια για βελτιωμένη επιβίωση, ποιότητα ζωής, σωματικές ικανότητες, ανθρωπομετρικά και μετεγχειρητικά αποτελέσματα στον καρκίνο του μαστού, του προστάτη, του πνεύμονα και του παχέος εντέρου. Η αξιοποίηση αυτής της γνώσης μαζί με τις δημοσιευμένες συστάσεις και οδηγίες από πολλούς οργανισμούς, μπορεί να διευκολύνει περαιτέρω τη τακτική συνταγογράφηση σωματικής δραστηριότητας για τους επιζώντες καρκίνου, ιδανικά με τη δημιουργία προσαρμοσμένων προγραμμάτων για στοχευμένα αποτελέσματα.

3. ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ ΤΗΣ ΣΑΡΚΟΠΕΝΙΑΣ, ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΗΣ ΣΑΡΚΟΠΕΝΙΑΣ, ΚΑΙ ΤΗΣ ΣΑΡΚΟΠΕΝΙΚΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ ΜΕ ΤΗΝ ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ: ΜΙΑ ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΚΟΟΡΤΗΣ 414.094 ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΩΝ ΣΤΗΝ UK BIOBANK

3.1 Εισαγωγή

Η σαρκοπενία είναι μια σχετιζόμενη με την ηλικία μυοσκελετική διαταραχή που συνδέεται με μια πληθώρα αιτιολογικών και παθοφυσιολογικών παραγόντων, όπως ανορεξία, έλλειψη σωματικής δραστηριότητας, μείωση της διατροφικής πρόσληψης, γενετικά αίτια και ενεργοποίηση φλεγμονώδους οδού, μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, απώλεια νευρομυϊκών συνδέσμων, υπογοναδισμό, αντίσταση στην ινσουλίνη και κακή ροή αίματος στους μυς.(193, 194)Από την εισαγωγή του όρου το 1989,(195) έως και την επακόλουθη αναγνώρισή του ως μυϊκή νόσο στο ICD-10-CM (Διεθνής Ταξινόμηση Νοσημάτων, Δέκατη Αναθεώρηση) το 2016,(193)η εξέλιξη του χαρακτηρισμού της σαρκοπενίας πέρασε από διάφορα κριτήρια. Στον επικαιροποιημένο ορισμό της που καθορίστηκε από την Ευρωπαϊκή Ομάδα Εργασίας για τη Σαρκοπενία σε Ηλικιωμένους (EWGSOP2), ο καθοριστικός παράγοντας έχει μετατοπιστεί από τη χαμηλή μυϊκή μάζα στη χαμηλή μυϊκή δύναμη για να διευκολύνει την έγκαιρη διάγνωση της σαρκοπενίας στην κλινική πράξη.(45)Μια άλλη κύρια διαφορά σε σύγκριση με τον αρχικό ορισμό (EWGSOP 2010),(28)είναι ότι ο χαρακτηρισμός της σαρκοπενίας δεν περιορίζεται πλέον στους ηλικιωμένους πληθυσμούς.(45)Αν και ο ορισμός επικυρώθηκε από μια σειρά διεθνών επιστημονικών εταιρειών, όπως η Ασιατική Ομάδα Εργασίας για τη Σαρκοπενία (AWGS) με καθορισμένα κριτήρια για συγκεκριμένους πληθυσμούς, υπάρχουν και άλλοι ορισμοί με παρόμοια κριτήρια, συμπεριλαμβανομένης της Διεθνούς Ομάδας Εργασίας για τη Σαρκοπενία (IWGS), και το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας (FNIH).(196)

Ο επιπολασμός αυτής της μυϊκής ασθένειας στο γενικό πληθυσμό ποικίλλει πολύ μεταξύ των ορισμών και της γεωγραφικής προέλευσης των ατόμων που μελετήθηκαν.(197, 198)Μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση διαπίστωσε ότι ο συνολικός επιπολασμός για όλους τους ορισμούς της σαρκοπενίας κυμαινόταν από 8% έως 36% για άτομα κάτω των 60 ετών και από 10% έως 27% για άτομα μεγαλύτερα των 60 ετών.(198)Λαμβάνοντας υπόψη μόνο τον πιο πρόσφατο ορισμό του EWGSOP2, ο επιπολασμός της σαρκοπενίας ήταν 10% (που κυμαίνεται από 2% έως 17%) για πληθυσμούς άνω των 60 ετών, ενώ δεν υπάρχουν δεδομένα για νεότερα άτομα.(198)Αυτοί οι αριθμοί θα μπορούσαν να θεωρηθούν ανησυχητικοί, καθώς η σαρκοπενία έχει συσχετιστεί με επιζήμιες επιπτώσεις στους τομείς της ποιότητας ζωής, κακή σωματική απόδοση και κατάθλιψη.(199)Επιπλέον, η σαρκοπενία έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο για ποικίλα επιζήμια αποτελέσματα για την υγεία, συμπεριλαμβανομένης της παρατεταμένης νοσηλείας και μετεγχειρητικών επιπλοκών σε ασθενείς, καθώς και πτώσεων και καταγμάτων, γνωστικής εξασθένησης, μεταβολικών διαταραχών και θνησιμότητας στο γενικό πληθυσμό.(200)

Ειδικά σε άτομα που επιβίωσαν από καρκίνο, η σαρκοπενία μελετάται επίσης εκτενώς λόγω του υψηλού επιπολασμού της και της συσχέτισης με ανεπιθύμητες εκβάσεις.(201) Παρά το αυξανόμενο ενδιαφέρον για την προγνωστική αξία της σαρκοπενίας μετά από διάγνωση καρκίνου, το δυναμικό της ως παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη καρκίνου στον γενικό πληθυσμό μένει να διευκρινιστεί. Επί του παρόντος, μόνο δύο μελέτες σε ασιατικούς πληθυσμούς έχουν διερευνήσει τη σαρκοπενία και τον κίνδυνο για καρκίνο. Μια μελέτη κοόρτης βασισμένη σε ασιατικό πληθυσμό ανέδειξε υψηλότερο κίνδυνο πολυάριθμων τύπων καρκίνου για σαρκοπενικά άτομα,(202)ενώ σε μια κορεατική κοόρτη η σαρκοπενία συνδέθηκε με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης γαστρικού καρκίνου.(203) Η

μηχανιστική συσχέτιση της σαρκοπενίας με τον καρκίνο θα μπορούσε να αποδοθεί σε βλάβη του DNA με την πάροδο του χρόνου ως συνέπεια της χρόνιας φλεγμονώδους κατάστασης που χαρακτηρίζει τη σαρκοπενία.(202, 204) Τα υπάρχοντα δεδομένα υποστηρίζουν περαιτέρω και πιο εκλεπτυσμένη έρευνα, με βάση τους ορισμούς που εισήχθησαν πρόσφατα, σχετικά με τη σαρκοπενία ως παράγοντα κινδύνου για καρκίνο και υπογραμμίζουν την ανάγκη να συμπεριληφθούν οι δυτικοί πληθυσμοί.

Δεδομένου ότι η σαρκοπενία αποτελεί μια κατάσταση που μπορεί να προληφθεί και να θεραπευθεί,(205) αυτή η προοπτική μελέτη κοόρτης είχε ως στόχο να διερευνήσει τις συσχετίσεις της σαρκοπενίας και των συστατικών της με τη συχνότητα εμφάνισης 19 καρκίνων σε Ευρωπαϊκό πληθυσμό, χρησιμοποιώντας δεδομένα από τη Βιοτράπεζα του Ηνωμένου Βασιλείου (UK Biobank, UKB).

3.2 Υλικά & Μέθοδοι

Πηγές δεδομένων

Η UKB είναι μια πολυκεντρική προοπτική μελέτη κοόρτης, που περιλαμβάνει πάνω από μισό εκατομμύριο συμμετέχοντες ηλικίας 37 έως 70 ετών που ζουν στο Ηνωμένο Βασίλειο.(206) Η μελέτη πραγματοποιήθηκε σε 22 κέντρα αξιολόγησης σε όλο το Ηνωμένο Βασίλειο μεταξύ 2006 και 2010.

Σαρκοπενία και τα συστατικά της

Η σαρκοπενία ορίστηκε σύμφωνα με τη σύσταση EWGSOP2.(45) Η σαρκοπενία ταξινομήθηκε σε τρεις κατηγορίες: πιθανή σαρκοπενία, επιβεβαιωμένη σαρκοπενία και σοβαρή σαρκοπενία.

Η πιθανή σαρκοπενία ορίστηκε ως η χαμηλή δύναμη λαβής στο χέρι, με όρια <27 kg για τους άνδρες και <16 kg για τις γυναίκες.(45) Η δύναμη της λαβής αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας ένα υδραυλικό δυναμόμετρο χειρός Jamar J00105 και ο μέσος όρος των τιμών του δεξιού και του αριστερού χεριού, εκφρασμένος σε κιλά (kg), χρησιμοποιήθηκε στην ανάλυση, όπως αναφέρεται στη βιβλιογραφία.(207)

Η σαρκοπενία επιβεβαιώθηκε όταν οι συμμετέχοντες είχαν τόσο χαμηλή δύναμη λαβής όσο και χαμηλό δείκτη μυϊκής μάζας (MMI). Τα καθιερωμένα όρια τιμών της σαρκοπενίας για τις τιμές MMI ήταν <7 kg/m² για τους άνδρες και $<5,5$ kg/m² για τις γυναίκες.(45) Ο MMI ορίστηκε ως η άλιπη μάζα των άκρων, μετρημένη σε kg, διαιρεμένη με το τετράγωνο του ύψους. Το ύψος μετρήθηκε με τη χρήση ενός σταδιόμετρου Seca 202 μετρημένο σε μέτρα (m). Η μέθοδος διπλής ενεργειακής απορρόφησης (DXA), το ιδανικό μέσο για τη μέτρηση της μυϊκής μάζας ήταν διαθέσιμη μόνο σε περίπου 20.000 συμμετέχοντες στη UKB. Έτσι, χρησιμοποιήσαμε μια εξίσωση μετατροπής με υψηλή προγνωστική ικανότητα ($R^2 >98\%$) για την πρόβλεψη της μυϊκής μάζας μέσω μέτρησης από ανάλυση βιοηλεκτρικής εμπεδήσης (BIA) χρησιμοποιώντας πολυμεταβλητή γραμμική παλινδρόμηση με τη μυϊκή μάζα και το φύλο ως προγνωστικούς παράγοντες.(208) Η μυϊκή μάζα χωρίς λίπος προέκυψε με άθροιση της μάζας χωρίς λίπος του αριστερού και του δεξιού ποδιού και της μάζας χωρίς λίπος του αριστερού και του δεξιού άνω άκρου. Τα συνθετικά συστατικά μάζας μετρήθηκαν χρησιμοποιώντας BIA με μηχανή Tanita BC418MA.

Ως σοβαρή σαρκοπενία ορίστηκε επιβεβαιωμένη σαρκοπενία με αργή ταχύτητα βάδισης, ως ένδειξη χαμηλής φυσικής απόδοσης.(45) Ο αυτοαναφερόμενος ρυθμός βαδίσματος (κατηγοριοποιημένος ως αργός, μέσος ή γρήγορος) χρησιμοποιήθηκε για την αντικατάσταση της ταχύτητας βαδίσματος. Μια προηγούμενη μελέτη, με στόχο τη διερεύνηση της χρησιμότητας του αυτοαναφερόμενου ρυθμού περπατήματος ως δείκτη σωματικής απόδοσης, προσδιόρισε ότι μπορεί να χρησιμεύσει ως αξιόπιστος δείκτης μετρούμενης ταχύτητας περπατήματος.(209) Για την ταχύτητα βηματισμού, ο ρυθμός βάδισης διαχωρίστηκε σε αργό ή κανονικό (μέσος ή γρήγορος ρυθμός). Δεδομένου του μικρού αριθμού συμμετεχόντων στη UKB με σαρκοπενία (N=734) και σοβαρή σαρκοπενία (n=200), αυτές οι κατηγορίες αναλύθηκαν μαζί. Ωστόσο, ακόμη και όταν συνδυάστηκαν αυτές οι κατηγορίες, ο μικρός αριθμός περιπτώσεων δεν επέτρεπε αναλύσεις ανά τύπο καρκίνου. Για το λόγο αυτό, πραγματοποιήσαμε επίσης αναλύσεις αφού συνδυάσαμε τους πληθυσμούς πιθανής, επιβεβαιωμένης και σοβαρής σαρκοπενίας.

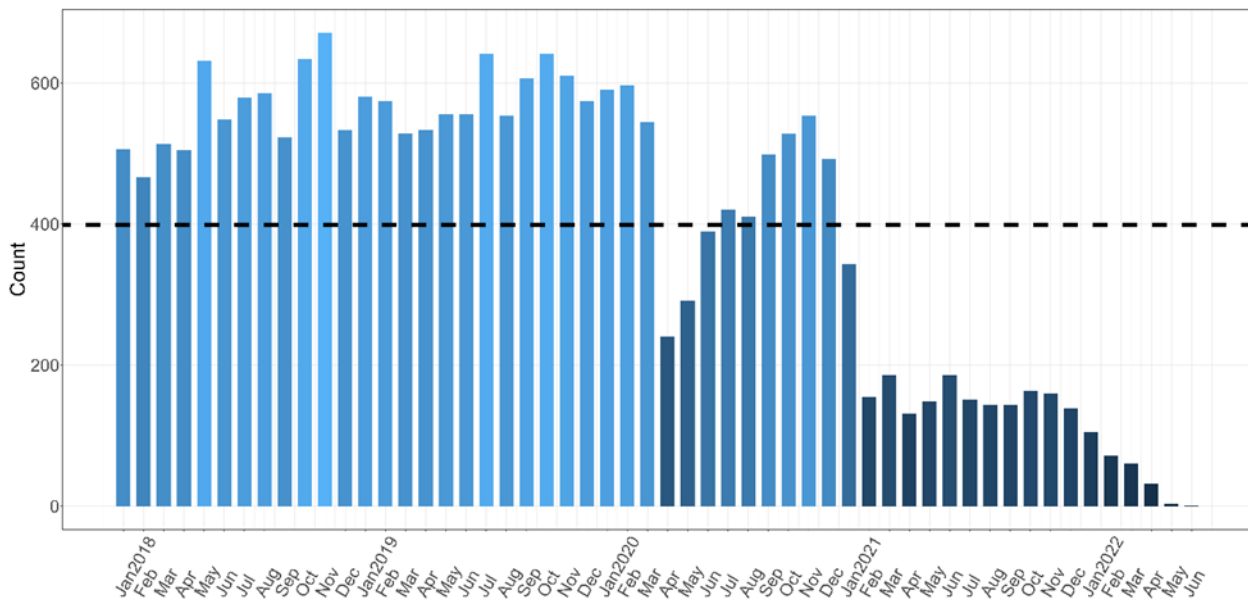
Η σαρκοπενική παχυσαρκία, που ορίζεται ως η συνύπαρξη παχυσαρκίας και σαρκοπενίας, είναι μια κατάσταση μειωμένης μυϊκής μάζας σώματος σε συνδυασμό με εξεσημασμένη παχυσαρκία.(45) Οι αναλύσεις σαρκοπενικής παχυσαρκίας περιελάμβαναν συμμετέχοντες με πιθανή, επιβεβαιωμένη και σοβαρή σαρκοπενία, οι οποίοι παρουσίασαν το πρόσθετο χαρακτηριστικό της παχυσαρκίας (δείκτης μάζας σώματος [ΔΜΣ] ≥ 30 kg/m²).

Μεταβλητές

Μέσω συνεντεύξεων και ερωτηματολογίων, συλλέχθηκαν πληροφορίες στην αρχή της μελέτης, κυρίως αυτοαναφερόμενες, καλύπτοντας διάφορες πτυχές, όπως: δημογραφικά στοιχεία (ηλικία, φύλο), κοινωνικοοικονομικά χαρακτηριστικά (Townsend Deprivation Index [TDI]), χαρακτηριστικά του τρόπου ζωής (κατάσταση και ένταση καπνίσματος, πρόσληψη αλκοόλ, μεταβολικό ισοδύναμο [MET], καθιστική συμπεριφορά, βαθμολογία διατροφικών συνηθειών), χρήση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων [ΜΣΑΦ], ανθρωπομετρικά μέτρα (ΔΜΣ), ιατρικό ιστορικό συννοσηρότητας (καρδιαγγειακή νόσο, διαβήτης, νόσος του ήπατος ή των νεφρών, φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, χρόνια αναπνευστική μη καρκινική νόσος, καρδιακή ανεπάρκεια), οικογενειακό ιστορικό καρκίνου και ειδικοί για το φύλο παράγοντες (γυναίκα: εμμηνόπαυση, θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης [HRT], χρήση αντισυλληπτικών από του στόματος, ηλικία εμμηναρχής και ιστορικό μαστογραφίας, άνδρας: τεστοστερόνη και SHBG).

Ορισμός Περιστατικών Καρκίνου

Λάβαμε πληροφορίες περιστατικών καρκίνου μέσω σύνδεσης με τα εθνικά μητρώα καρκίνου σε όλη την Αγγλία, την Ουαλία και τη Σκωτία, έως τον Ιούνιο του 2023. Οι κώδικες αναθεώρησης της Διεθνούς Ταξινόμησης Νοσημάτων 9ης (ICD-9) και 10ης (ICD-10) χρησιμοποιήθηκαν για τον καθορισμό 19 τύπων καρκίνου. Ορίσαμε τους κακοήθεις καρκίνους με κωδικούς 3 (κακοήθης, πρωτοπαθής εστία) ή 5 (κακοήθης, μικροεπεμβατική) και χρησιμοποιώντας κωδικούς ICD-10/ICD-9 ως εξής: όλοι οι καρκίνοι (C00-C97/140-208), στοματικοί (C00- C14/140-149), οισοφάγου (C15/150), γαστρικός (C16/151), παχέος εντέρου (C18-C20/153-154), ήπαρ (C22/155), χοληδόχος κύστη (C23/156), παγκρεατικό (C25/157), πνεύμονας (C34/162), αιματολογικό (C42, C81-C96/200-208), μελάνωμα (C43/172), νεφρό (C64-C65/189), κύστη (C67/188) και εγκέφαλος (C71/191) και για τα δύο φύλα, μαστό (C50/174), τραχηλικό (C53/180), ενδομήτριο (C54/182), ωοθηκών (C56 /183) για τις γυναίκες και ο προστάτης (C61/185) για τους άνδρες. Ο καρκίνος του μαστού κατηγοριοποιήθηκε περαιτέρω ως προ και μετά την εμμηνόπαυση ανάλογα με την ηλικία κατά τη διάγνωση του καρκίνου (το οποίο θεωρήθηκε ότι ήταν τα 52 έτη με βάση τη μέση ηλικία για την εμμηνόπαυση κατά την έναρξη). Καθώς πολλοί συμμετέχοντες έχουν πολλές διαγνώσεις καρκίνου, εντοπίσαμε τις πρώτες περιπτώσεις καρκίνου χρησιμοποιώντας την ημερομηνία διάγνωσης, το ICD-9/10, τη μορφολογία και την ιστολογία. Εξετάσαμε τις διαγνώσεις περιστατικού καρκίνου που καταγράφηκαν έως τις 31 Δεκεμβρίου 2020 (**Εικόνα 3.1**). Υπολογίσαμε τα ανθρωποέτη από την ημερομηνία πρόσληψης έως την ημερομηνία της πρώτης διάγνωσης καρκίνου, θανάτου ή την τελευταία ημερομηνία παρακολούθησης, όποιο από τα δύο ήρθε πρώτο.



Εικόνα 3.1: Αριθμός περιστατικών καρκίνου στη UK Biobank από το 2018 έως το 2022

Πληθυσμός Μελέτης

Το τελικό μέγεθος δείγματος ήταν 414.094 συμμετέχοντες, εκ των οποίων οι 63.379 είχαν διάγνωση καρκίνου (Γυναίκες=29.650, Άνδρες=33.729). Για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας/ενδομήτριου και των ωοθηκών, εξαιρέσαμε περαιτέρω 38.560 γυναίκες με υστερεκτομή και 15.531 με ωοθηκεκτομή, αντίστοιχα. Εξαιρέσαμε άτομα με καθυστερημένες ή ελλιπείς ημερομηνίες από μητρώα καρκίνου (N=2.324), μη λευκής καταγωγής (N=28.336), ανευπλοειδία (αυτό υποδηλώνει δείγματα που προσδιορίστηκαν ότι φέρουν υποθετικά διαμορφώσεις χρωμοσωμάτων φύλου που δεν είναι XX ή XY) ή εάν υπήρχε αναντιστοιχία μεταξύ του αυτοαναφερόμενου και του βιολογικού φύλου (N=801). Για να ελαχιστοποιήσουμε την αντίστροφη αιτιότητα, αποκλείσαμε περαιτέρω τους συμμετέχοντες με επιπολασμό καρκίνου που είχε διαγνωστεί κατά την έναρξη (N=35.947), σπάνιες ιστολογίες καρκίνου (N=325) ή αυτοαναφερόμενους καρκίνους κατά την έναρξη της μελέτης (N=6.563). Οι επικρατούσες συννοσηρότητες δεν αποκλείστηκαν, αλλά αντίθετα χρησιμοποιήθηκαν ως μέρος των προσαρμογών των αναλύσεων. Οι συμμετέχοντες με ελλείπουσες τιμές σε οποιοδήποτε στοιχείο σαρκοπενίας αποκλείστηκαν επίσης (N=11.910). Εξαιρέσαμε περαιτέρω εκείνα με ακραίες (ύψος ≤ 130 cm, $\Delta\text{M}\Sigma \leq 15$ kg/m² ή ≥ 60 kg/m²) ανθρωπομετρικές μετρήσεις (N=59).

Στατιστική ανάλυση

Τα περιγραφικά στατιστικά στοιχεία παρουσιάζονται ανά φύλο, δεδομένου ότι ο ορισμός της σαρκοπενίας περιέχει διαχωρισμούς για το φύλο,(45)και διαφορές μεταξύ των φύλων στη παχυσαρκία έχουν αποδειχθεί στη βιβλιογραφία. Για συνεχείς μεταβλητές, παρέχεται η μέση και τυπική απόκλιση (SD) ή ο διάμεσος (IQR), ανάλογα με την κανονικότητα της κατανομής, η οποία αξιολογήθηκε με τη δοκιμή κανονικότητας Anderson-Darling.(210)Οι κατηγορικές μεταβλητές εκφράζονται ως συχνότητες και ποσοστά.

Μοντέλα αναλογικού κινδύνου Cox, μεγιστοποιώντας την πιθανότητα με την προσέγγιση του Efron,(211)χρησιμοποιήθηκαν για την εκτίμηση του σχετικού κινδύνου (HRs) και των διαστημάτων εμπιστοσύνης 95% (CIs) των σταδίων σαρκοπενίας και των συστατικών της με τη συνολική και ειδική επίπτωση καρκίνου για κάθε ξεχωριστό τύπο. Εξετάσαμε τις συσχετίσεις χωριστά σε γυναίκες και άνδρες. Η υπόθεση αναλογικού κινδύνου

ελέγχθηκε με δοκιμές που βασίζονται σε κατάλοιπα Schoenfeld που δεν έδειξαν σημαντικές παραβιάσεις της υπόθεσης.

Εξετάσαμε επιπλέον γραμμικές συσχετίσεις συνεχούς δύναμης λαβής και MMI με τον κίνδυνο καρκίνου.

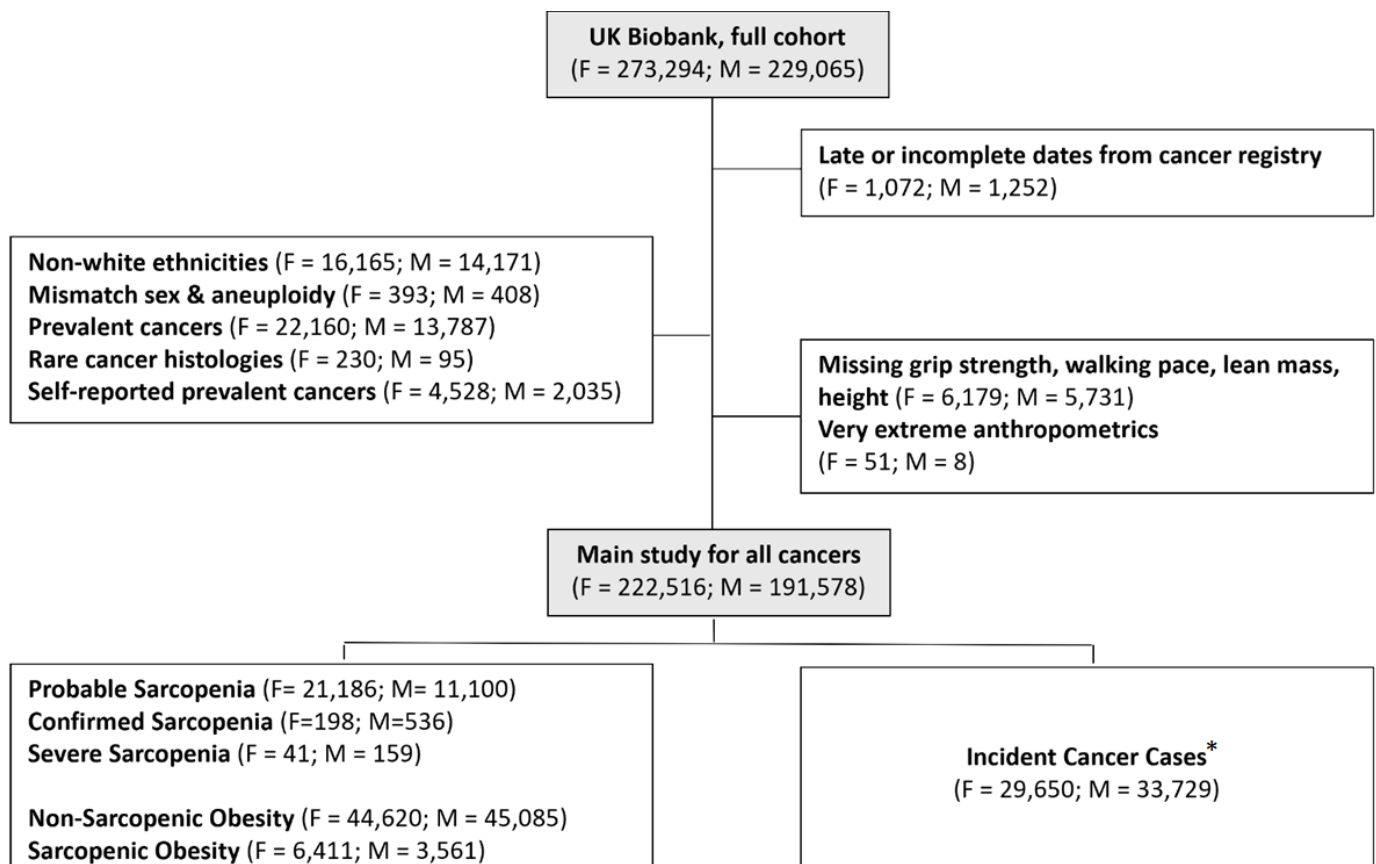
Χρησιμοποιήσαμε δύο μοντέλα παλινδρόμησης Cox. Το μοντέλο 1 προσαρμόστηκε για ηλικία (σε χρόνια), φύλο (γυναίκα, άνδρας), ΔΜΣ (kg/m^2), TDI (συνεχές), κατάσταση καπνίσματος (ποτέ/πρώην/τρέχον) και ένταση, συχνότητα πρόσληψης αλκοόλ (ποτέ, 1 -3 φορές/μήνα, 1-2 φορές/εβδομάδα, >2 φορές/εβδομάδα), MET σε λεπτά/εβδομάδα (ως άθροισμα MET από μέτρια και έντονη σωματική δραστηριότητα και περπάτημα) και οικογενειακό ιστορικό καρκίνων (συγγώνευση ιστορικού πατέρα, μητέρας και αδερφών, όχι/ναι). Στο μοντέλο 2, προσαρμόσαμε περαιτέρω για μια βαθμολογία διατροφικής πρόσληψης 9 στοιχείων με βάση την προηγούμενη βιβλιογραφία, την καθιστική συμπεριφορά (ως το άθροισμα των ωρών που αφιερώθηκαν στην παρακολούθηση τηλεόρασης, στη χρήση υπολογιστή ή στην οδήγηση), στην αρχική παρουσία καρδιαγγειακής νόσου (όχι/ναι), κατάσταση διαβήτη (όχι/ναι), χρήση ΜΣΑΦ (όχι/ναι) και για καρκίνους που σχετίζονται με τις γυναίκες προσαρμόσαμε επίσης για την κατάσταση της εμμηνόπαυσης (όχι/ναι), χρήση αντισυλληπτικών από το στόμα (όχι/ναι), θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (όχι/ναι) και ηλικία (έτη) στην εμμηναρχή. Για τον καρκίνο του προστάτη, προσαρμόσαμε περαιτέρω το μοντέλο 2 για τις συγκεντρώσεις τεστοστερόνης και SHBG (συνεχώς) και για τον καρκίνο του μαστού προσαρμόσαμε επίσης το ιστορικό μαστογραφίας (όχι/ναι). Εφαρμόσαμε ξανά και τα δύο μοντέλα, υποδεικνύοντας την αλληλεπίδραση μεταξύ των συστατικών του φύλου και της σαρκοπενίας. Οι τιμές που λείπουν εξαιρέθηκαν από τις αναλύσεις. Στην ενότητα των αποτελεσμάτων, οι περιγραφές θα βασίζονται στο μοντέλο 2. Και για τα δύο φύλα οι τύποι καρκίνου με λιγότερες από 10 περιπτώσεις αγνοήθηκαν από τις αναλύσεις.

Για να ελαχιστοποιήσουμε την πιθανή αντίστροφης αιτιότητας, πραγματοποιήσαμε μια ανάλυση ευαισθησίας αφού αποκλείσαμε 9.230 ($F=4.335$, $M=4.895$) συμμετέχοντες που είχαν οποιονδήποτε τύπο διάγνωσης καρκίνου ή πέθαναν μέσα σε διάστημα 2 ετών μετά την έναρξη της μελέτης.

Η ανάλυση του ποσοστού ψευδούς ανακάλυψης Benjamini-Hochberg (FDR) εφαρμόστηκε για προσαρμογή για πολλαπλές δοκιμές για καρκίνους.(212) Η στατιστική σημασία ορίστηκε στο $p < 0,05$ σε περιγραφικές αναλύσεις. Όλες οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας R έκδοση 4.3.1.

3.3 Αποτελέσματα

Συνολικά 414.094 συμμετέχοντες συμπεριλήφθηκαν σε αυτή τη μελέτη (**Εικόνα 3.2**), με μέση ηλικία (SD) τα 56,4 (8,1) έτη και διάμεση παρακολούθηση 11,7 έτη, κατά την οποία 63.379 συμμετέχοντες ανέπτυξαν καρκίνο. Συνολικά 32.286 είχαν πιθανή σαρκopenία και 934 συμμετέχοντες είχαν επιβεβαιωμένη/σοβαρή σαρκopenία κατά την έναρξη της μελέτης (**Πίνακας 3.1**). Σε σύγκριση με τα άτομα χωρίς σαρκopenία, τα άτομα με σαρκopenία ή πιθανή σαρκopenία ήταν κατά μέσο όρο μεγαλύτερης ηλικίας, είχαν χαμηλότερη φυσική δραστηριότητα, καταναλώναν λιγότερο αλκοόλ, είχαν περισσότερες πιθανότητες να έχουν καρδιαγγειακή νόσο, ενώ οι γυναίκες ήταν πιο πιθανό να είχαν λάβει HRT και λιγότερες πιθανότητες να είχαν κάνει μαστογραφία. Τα ίδια χαρακτηριστικά ήταν εμφανή όταν συγκρίθηκαν συμμετέχοντες με σαρκopenική παχυσαρκία με μη σαρκopenικά άτομα που ζουν με παχυσαρκία, εκτός από το ότι οι γυναίκες συμμετέχουσες με σαρκopenική παχυσαρκία ήταν πιο πιθανό να είχαν κάνει μαστογραφία. Ο καρκίνος της χοληδόχου κύστης και του τραχήλου της μήτρας δεν συμπεριλήφθηκαν στις αναλύσεις λόγω του χαμηλού αριθμού περιπτώσεων (κάτω από 10 περιπτώσεις καρκίνου για κάθε καρκίνο συνολικά). Τα αποτελέσματα της συσχέτισης με τη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου θα παρουσιαστούν με την ακόλουθη σειρά: συνδυασμένη πιθανή-επιβεβαιωμένη-σοβαρή σαρκopenία, επιβεβαιωμένη-σοβαρή σαρκopenία, πιθανή σαρκopenία, δύναμη λαβής (κατηγορική σύμφωνα με τον ορισμό και συνεχής γραμμική/μη γραμμική), δείκτης μυϊκής μάζας (κατηγορικός σύμφωνα με τον ορισμό, και συνεχής γραμμικός/μη γραμμικός), ρυθμός βάδισης, σαρκopenική παχυσαρκία.



Εικόνα 3.2: Διάγραμμα ροής της μελέτης

*Οι γυναίκες με υστερεκτομή και ωοθηκεκτομή αποκλείστηκαν από τη μελέτη

Πίνακας 3.1:Βασικά χαρακτηριστικά κατά σαρκοπενία και φύλο

Χαρακτηριστικό		Συνολικά Γ=222.516, Α=191.578	Μη σαρκοπενία Γ=201.091, Α=179.783)	Πιθανή Σαρκοπενία Γ=21.186, Α=11.100)	Επιβεβαιωμένη και Σοβαρή Σαρκοπενία (Γ=239, Α=695)	Μη Σαρκοπενική Παχυσαρκία (Γ=44.620, Α=45.085)	Σαρκοπενική Παχυσαρκία (Γ=6,411, Α=3,561)
Παρακολούθηση (έτη)	Γ	11.75 (10.9, 12.5)	11,8 (10,9, 12,5)	11,5 (10,7, 12,3)	11.3 (10.6, 12.2)	11,8 (10,8, 12,5)	11,6 (10,7, 12,4)
	A	11.63 (10.7, 12.5)	11,7 (10,7, 12,5)	11.3 (10.4, 12.2)	11.2 (8.5, 12.2)	11,6 (10,7, 12,5)	11.2 (9.8, 12.2)
Ηλικία (έτη)	Γ	56,2 (7,98)	55,79 (7,99)	60,02 (6,82)	61.02 (6.15)	56,29 (7,8)	59,7 (6,81)
	A	56,57 (8,12)	56,36 (8,13)	59,66 (7,48)	61,33 (6,81)	56,51 (7,91)	59,74 (7,25)
ΔΜΣ (kg/m2)	Γ	26.04 (23.4, 29.6)	25,9 (23,3, 29,5)	27.1 (24.2, 31.1)	19.1 (17.9, 20.1)	33,1 (31,3, 36,1)	33,6 (31,5, 36,8)
	A	27.31 (25, 30.1)	27.3 (25, 30)	27,9 (25,4, 31,1)	21 (19.5, 22.2)	32,3 (31, 34,6)	32,9 (31,2, 35,5)
MET (λεπτά/εβδομάδα)	Γ	1.177,5 (132, 2.817)	1.215 (179, 2.844)	796 (0, 2.346)	792 (0, 2.606,2)	777 (0, 2.175)	462 (0, 1.659,5)
	A	1.426 (384, 3.279)	1.464 (398, 3.324)	933 (66, 2.533)	933 (0, 2.659,5)	1.125 (198, 2.910)	688 (0, 1.998)
Συχνότητα λήψης αλκοόλ.							
Ποτέ πότης	Γ	17.345 (7,8)	14.524 (7.2)	2.791 (13,2)	30 (12.6)	4.427 (9,9)	1.116 (17,4)
	A	9.303 (4,9)	8.188 (4,6)	1.034 (9,3)	81 (11.7)	2.385 (5,3)	372 (10,5)
1-3 φορές/μήνα	Γ	60.664 (27,3)	53.713 (26,7)	6.883 (32,5)	68 (28,5)	16.412 (36,8)	2.603 (40,6)
	A	29.591 (15,5)	27.313 (15,2)	2.151 (19,4)	127 (18,3)	8.439 (18,7)	822 (23,2)
1-2 φορές/εβδομάδα	Γ	59.203 (26,6)	53.886 (26,8)	5.261 (24,9)	56 (23,4)	11.658 (26,1)	1.439 (22,5)
	A	50.423 (26,3)	47.381 (26,4)	2.909 (26,3)	133 (19,2)	12.908 (28,6)	1.003 (28,3)
>2 φορές/εβδομάδα	Γ	85.171 (38,3)	78.852 (39,2)	6.234 (29,4)	85 (35,6)	12.091 (27,1)	1.247 (19,5)
	A	102.124 (53,3)	96.790 (53,9)	4.982 (45)	352 (50,8)	21.324 (47,3)	1.351 (38,1)
Κατάσταση καπνίσματος							
Ποτέ	Γ	131.163 (59,1)	118.848 (59,3)	12.174 (57,8)	141 (59)	25.552 (57,5)	3.568 (56)
	A	93.547 (49)	88.175 (49,2)	5.079 (46)	293 (42,2)	19.377 (43,2)	1.426 (40,4)
Πρώην καπνιστής	Γ	70.939 (32)	63.939 (31,9)	6.946 (33)	54 (22,6)	15.189 (34,2)	2.253 (35,4)
	A	73.903 (38,7)	69.184 (38,6)	4.522 (41)	197 (28,4)	20.495 (45,7)	1.715 (48,6)
Τωρινός καπνιστής	Γ	19.696 (8,9)	17.703 (8,8)	1.949 (9,3)	44 (18,4)	3.716 (8,4)	550 (8,6)
	A	23.490 (12,3)	21.856 (12,2)	1.430 (13)	204 (29,4)	5.013 (11,2)	389 (11)
Ένταση καπνίσματος (pack years)	Γ	0 (0, 16,5)	0 (0, 16,5)	0 (0, 16,5)	0 (0, 16,5)	0 (0, 17)	0 (0, 17)
	A	0 (0, 16,5)	0 (0, 16,5)	0 (5, 19)	0 (6, 24,8)	0 (0, 23)	0 (0, 25,12)
TDI	Γ	-2,27 (-3,7, 0,2)	-2,3 (-3,7, 0,1)	-1,9 (-3,5, 1)	-1,9 (-3,3, 0,5)	-1,8 (-3,4, 1)	-1,1 (-3,1, 2)
	A	-2,26 (-3,7, 0,3)	-2,3 (-3,7, 0,2)	-1,3 (-3,2, 2)	-0,5 (-2,7, 3,4)	-2 (-3,6, 0,8)	-0,6 (-2,9, 2,6)
Οικογενειακό ιστορικό καρκίνου (ναι)	Γ	79.258 (38,8)	71.115 (38,6)	8.064 (41)	79 (37,3)	16.229 (39,3)	2.517 (41,9)
	A	66.942 (39,3)	62.674 (39,2)	4.021 (40,7)	247 (40,4)	15.997 (39,4)	1.319 (41,3)
Διαιτητική πρόσληψη (score)	Γ	4 (3, 5)	4 (3, 5)	4 (3, 5)	4 (3, 5,5)	4 (4, 5)	5 (4, 5)
	A	5 (4, 6)	5 (4, 6)	5 (4, 6)	5 (4, 6)	5 (4, 6)	5 (4, 6)
Καθιστική Συμπεριφορά (ώρες)	Γ	4 (3, 5,5)	4 (3, 5,5)	4,5 (3, 6)	4 (2,8, 5)	4,5 (3,5, 6)	5 (3,5, 6)
	A	5 (3,5, 6,5)	5 (3,5, 6,5)	5 (3,5, 7)	4,5 (3, 6)	5,5 (4, 7,5)	6 (4, 7,5)
Διαβήτης (ναι)	Γ	7.395 (3,3)	6.073 (3)	1.317 (6,2)	5 (2,1)	3.440 (7,7)	830 (12,9)
	A	12.118 (6,3)	10.528 (5,9)	1.559 (14)	31 (4,5)	5.571 (12,4)	879 (24,7)
Καρδιαγγειακή Νόσος(Ναι)	Γ	17.551 (7,9)	14.332 (7.1)	3.183 (15)	36 (15,1)	4.745 (10,6)	1.306 (20,4)
	A	32.071 (16,7)	28.937 (16,1)	2.979 (26,8)	155 (22,3)	9.827 (21,8)	1.199 (33,7)
Χρήση ΜΣΑΦ(Ναι)	Γ	58.701 (26,5)	52.090 (26,1)	6.548 (31)	63 (26,6)	14.452 (32,5)	2.372 (37,1)
	A	55.884 (29,4)	51.502 (28,8)	4.187 (38)	195 (28,3)	16.709 (37,3)	1.682 (47,6)
Προηγούμενη χρόνια νόσος (ναι)	Γ	9.367 (4,2)	7.898 (3,9)	1.434 (6,8)	35 (14,6)	1.971 (4,4)	498 (7,8)
	A	9.579 (5)	8.556 (4,8)	922 (8,3)	101 (15,3)	2.332 (5,2)	339 (9,5)
Ειδικές προσαρμογές για το φύλο, αρσενικό							
SHBG (nmol/L)	A	36,98 (28, 48)	36,9 (28, 47,9)	37,7 (28,2, 49,5)	54,4 (44,3, 67,9)	31,8 (24, 41,3)	33,1 (24,7, 42,9)
Τεστοστερόνη (nmol/L)	A	11.67 (9.5, 14.2)	11,7 (9,5, 14,2)	11.1 (9, 13,7)	13.3 (10.8, 16.3)	10,3 (8,4, 12,5)	9,8 (7,8, 12,1)
Ειδικές προσαρμογές για το φύλο, θηλυκό							
Εμμηνόπαυση (ναι)	Γ	127.359 (70,5)	11.3024 (68,8)	14.174 (87,9)	161 (95,3)	25.987 (71,9)	4.333 (87,6)
Ηλικία κατά την εμμηναρχή (έτη)	Γ	13 (12, 14)	13 (12, 14)	13 (12, 14)	14 (12, 15)	13 (11, 14)	12 (11, 14)
Χρήση HRT (ναι)	Γ	80.271 (37,7)	69.686 (36,1)	10.487 (53,2)	98 (48)	17.082 (38,4)	3.380 (52,9)
Ιστορικό μαστογραφίας (ναι)	Γ	44.944 (21,1)	43.103 (22,3)	1.824 (9,2)	17 (8,3)	35.375 (79,4)	5.772 (90,2)
Συστατικά Σαρκοπενίας							
Δύναμη λαβής (kg)	Γ	23,5 (19,5, 28)	24 (21, 28)	13 (11, 14,5)	13 (10, 14,8)	24 (20,5, 28)	13 (10,5, 14,5)
	A	40 (34, 45,5)	40 (35, 46)	23 (20, 25)	23 (20, 25)	40,5 (35, 46,5)	23 (20, 25)
ALM (kg)	Γ	18.09 (16.7, 19.6)	18.1 (16.8, 19.7)	17,6 (16,3, 19,3)	14.2 (13.5, 14.9)	20.8 (19.3, 22.4)	20.1 (18.7, 21.8)
	A	26.73 (24.4, 29.3)	26,8 (24,5, 29,3)	25,5 (23,3, 28,4)	19,5 (18,3, 20,9)	30,5 (28,4, 33)	29,1 (26,9,

							31,6)
AFM (kg)	Γ	19.2 (17.8, 20.8)	19.2 (17.9, 20.9)	18,7 (17,3, 20,5)	15.1 (14.4, 15.8)	22 (20,5, 23,7)	21.3 (19,8, 23,1)
	A	28.4 (26, 31,1)	28,5 (26,1, 31,1)	27.1 (24.8, 30.1)	20,9 (19,6, 22,3)	32,3 (30,1, 34,9)	30,9 (28,6, 33,5)
MMI (kg)	Γ	6,81 (6,4, 7,4)	6,8 (6,4, 7,3)	6,9 (6,4, 7,5)	5.4 (5.2, 5.4)	7,9 (7,5, 8,4)	7,9 (7,5, 8,5)
	A	8,62 (8, 9,3)	8,6 (8, 9,3)	8,6 (7,9, 9,4)	6,7 (6,4, 6,9)	9,8 (9,4, 10,4)	9,8 (9,3, 10,5)
Βηματικός ρυθμός							
Αργός	Γ	16.127 (7,2)	11.632 (5,8)	4.454 (21)	41 (17,2)	6.772 (15,2)	2.439 (38)
	A	13.183 (6,9)	10.520 (5,9)	2.504 (22,6)	159 (22,9)	5.340 (11,8)	1.254 (35,2)
Μέσος	Γ	117.411 (52,8)	10.5495 (52,5)	11.802 (55,7)	114 (47,7)	29.286 (65,6)	3.405 (53,1)
	A	99.550 (52)	93.432 (52)	5.801 (52,3)	317 (45,6)	27.822 (61,7)	1.830 (51,4)
Ζωηρός	Γ	88.978 (40)	83.964 (41,8)	49,30 (23,3)	84 (35,1)	8.562 (19,2)	567 (8,8)
	A	78.845 (41,2)	75.831 (42,2)	2.795 (25,2)	219 (31,5)	11.923 (26,4)	477 (13,4)

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως απόλυτος αριθμός (%), διάμεσος (25ο, 75ο εκατοστημόριο) ή μέση $\pm$ τυπική απόκλιση - SD

* Ιστορικό συννοσηρότητας (καρδιαγγειακή νόσο, διαβήτης, μη καρκινική νόσος που σχετίζεται με το ήπαρ ή νεφρική ανεπάρκεια, φλεγμονώδης νόσος του εντέρου (μη καρκινική ασθένεια),

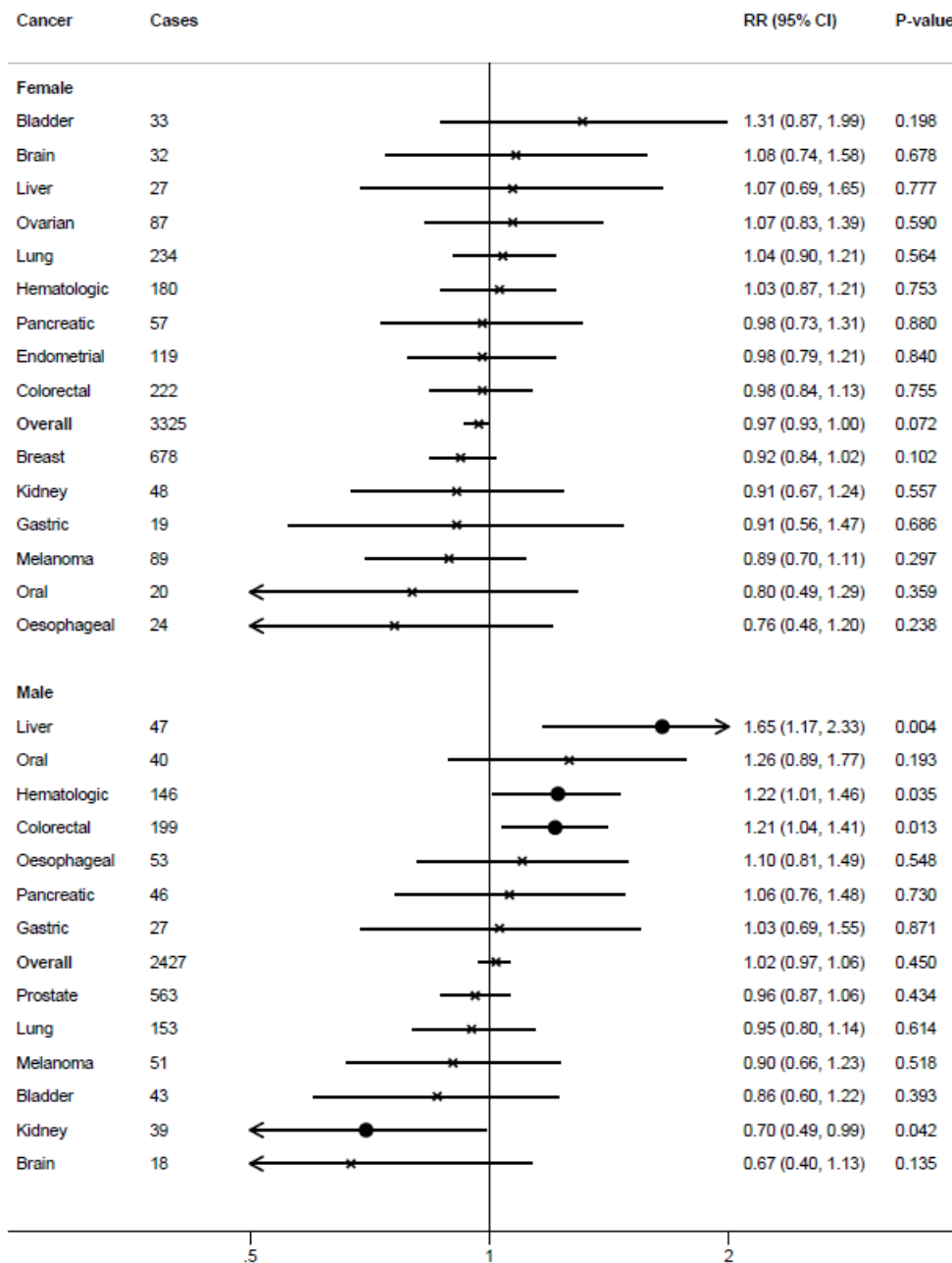
Συντομογραφίες: ΔΜΣ, Δείκτης Μάζας Σώματος; MMI, δείκτης μυϊκής μάζας; ΜΣΑΦ: Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα. TDI, Townsend Deprivation Index; A, Αρσενικό; Γ, Γυναίκα.

Συσχετισμοί με κατηγορίες σαρκοπενίας

Καμία από τις συσχετίσεις δεν πέτυχε FDR-σημαντικότητα. Παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις για συνδυασμένη πιθανή, επιβεβαιωμένη και σοβαρή σαρκοπενία με υψηλότερο κίνδυνο ηπατικού (HR: 1,65, 95%CI: 1,17-2,33), αιματολογικού (HR: 1,22, 95%CI: 1,01-1,46) και καρκίνου παχέος εντέρου (HR: 1,21, 95%CI: 1,04-1,41) στους άνδρες (**Εικόνα 3.3, Πίνακας 3.2**). Στις γυναίκες, οι τελευταίες συσχετίσεις ήταν μηδενικές (Αλληλεπίδραση κατά φύλο= 0,12, 0,173, 0,044, αντίστοιχα). Η συνδυασμένη πιθανή, επιβεβαιωμένη και σοβαρή σαρκοπενία συσχετίστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο καρκίνου του νεφρού στους άνδρες (HR: 0,7, 95%CI: 0,49-0,99), αλλά όχι στις γυναίκες (Pinteraction=0,261). Η συνδυασμένη πιθανή, επιβεβαιωμένη και σοβαρή σαρκοπενία συσχετίστηκε επίσης με χαμηλότερο κίνδυνο καρκίνου του μαστού σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (HR: 0,92, 95%CI: 0,84-1,00). Στην ανάλυση ευαισθησίας, μετά τον αποκλεισμό 9.230 συμμετεχόντων που εμφάνισαν οποιονδήποτε τύπο καρκίνου ή θάνατο μέσα στα πρώτα 2 χρόνια παρακολούθησης, οι συσχετισμοί πιθανής, επιβεβαιωμένης και σοβαρής σαρκοπενίας με υψηλότερο κίνδυνο για καρκίνο του ήπατος και του παχέος εντέρου, καθώς και χαμηλότερο κίνδυνο για τον καρκίνο του νεφρού, στους άνδρες παρέμεινε στατιστικά σημαντική (**Πίνακας 3.3**).

Ο περιορισμένος αριθμός συμμετεχόντων με επιβεβαιωμένη σαρκοπενία (n= 734) και σοβαρή σαρκοπενία (n= 200) δεν επέτρεψε αναλύσεις ανά τύπο καρκίνου, ακόμη και όταν συγκεντρωθούν μαζί. Η επιβεβαιωμένη σαρκοπενία και η σοβαρή σαρκοπενία δεν συσχετίστηκαν με κίνδυνο για συνολικό καρκίνο ούτε σε γυναίκες (HR: 1,06, 95%CI: 0,77-1,46) ούτε σε άνδρες (HR: 0,98, 95%CI: 0,82-1,17).

Για πιθανή σαρκοπενία, οι σημαντικές συσχετίσεις για το ηπατικό (HR: 1,68, 95%CI: 1,19-2,39, FDR-σημαντικό), αιματολογικό (HR: 1,21, 95%CI: 1-1,46) και καρκίνο του παχέος εντέρου (HR: 1,26, 95%CI: 1,08-1,47, FDR-σημαντικό) παρατηρήθηκαν σε άνδρες, αλλά όχι σε γυναίκες (Pinteraction=0,086, 0,223, 0,016, αντίστοιχα). Στην ανάλυση ευαισθησίας, οι συσχετίσεις με τον καρκίνο του ήπατος και του παχέος εντέρου παρέμειναν στατιστικά σημαντικές στους άνδρες.



Εικόνα 3.3: Συσχετίσεις με συγκεκριμένο φύλο μεταξύ πιθανής/επιβεβαιωμένης/σοβαρής σαρκοπενίας έναντι μη σαρκοπενίας και επίπτωσης καρκίνου για 19 καρκίνους.

Υπόμνημα: Τα δεδομένα παρουσιάζονται σε σχετικό κίνδυνο με διαστήματα εμπιστοσύνης 95%. Το X υποδηλώνει στατιστικά μη σημαντικές συσχετίσεις. • Υποδεικνύει στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις. * υποδεικνύει στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις μετά από προσαρμογή για FDR.

Πίνακας 3.2:Συσχέτιση μεταξύ ατόμων με πιθανή/επιβεβαιωμένη/σοβαρή σαρκοπενία έναντι χωρίς σαρκοπενία για ολική και ειδική επίπτωση καρκίνου, συνολικά και ανά φύλο. Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως αναλογίες κινδύνου και 95% διαστήματα εμπιστοσύνης.

Cancer	HR(95%CI)	P-Value	Female HR(95%CI)	P-Value	Male HR(95%CI)	P-Value	Interaction by sex P-Value	N of Cases (F / M)
Model 1								
Oral	1.07 (0.81, 1.42)	0.643	0.8 (0.49, 1.3)	0.361	1.27 (0.9, 1.79)	0.167	0.121	20 / 40
Oesophageal	0.98 (0.76, 1.27)	0.9	0.77 (0.49, 1.21)	0.254	1.12 (0.82, 1.52)	0.468	0.174	24 / 53
Gastric	0.97 (0.71, 1.33)	0.87	0.9 (0.56, 1.46)	0.683	1.03 (0.69, 1.54)	0.888	0.685	19 / 27
Colorectal	1.09 (0.98, 1.21)	0.113	0.98 (0.85, 1.14)	0.802	1.23 (1.06, 1.43)	0.007*	0.034	222 / 199
Liver	1.54 (1.17, 2.02)	0.002*	1.14 (0.73, 1.76)	0.565	1.92 (1.36, 2.7)	<0.001*	0.064	27 / 47
Pancreatic	1.03 (0.82, 1.28)	0.805	0.97 (0.73, 1.3)	0.848	1.11 (0.8, 1.54)	0.538	0.554	57 / 46
Lung	1.06 (0.95, 1.19)	0.304	1.1 (0.95, 1.27)	0.218	1.01 (0.85, 1.21)	0.888	0.497	234 / 153
Hematologic	1.11 (0.98, 1.25)	0.104	1.03 (0.87, 1.21)	0.725	1.22 (1.02, 1.46)	0.034	0.178	180 / 146
Melanoma	0.88 (0.73, 1.06)	0.187	0.88 (0.7, 1.11)	0.269	0.89 (0.65, 1.22)	0.461	0.953	89 / 51
Breast	0.94 (0.86, 1.02)	0.134	0.94 (0.86, 1.02)	0.134				678
Endometrial	0.97 (0.79, 1.18)	0.745	0.97 (0.79, 1.18)	0.745				119
Ovarian	1.08 (0.85, 1.37)	0.516	1.08 (0.85, 1.37)	0.516				87
Prostate	0.95 (0.87, 1.04)	0.26			0.95 (0.87, 1.04)	0.26		563
Kidney	0.83 (0.66, 1.05)	0.116	0.92 (0.68, 1.26)	0.624	0.74 (0.52, 1.04)	0.082	0.338	48 / 39
Bladder	1.03 (0.79, 1.35)	0.811	1.36 (0.9, 2.05)	0.14	0.87 (0.61, 1.24)	0.435	0.102	33 / 43
Brain	0.89 (0.66, 1.21)	0.462	1.09 (0.75, 1.59)	0.663	0.66 (0.39, 1.11)	0.114	0.123	32 / 18
Overall	0.99 (0.97, 1.02)	0.727	0.97 (0.94, 1.01)	0.126	1.03 (0.98, 1.08)	0.2	0.048	3325 / 2427
Model 2								
Oral	1.06 (0.8, 1.4)	0.686	0.8 (0.49, 1.29)	0.359	1.26 (0.89, 1.77)	0.193	0.131	20 / 40
Oesophageal	0.97 (0.75, 1.25)	0.806	0.76 (0.48, 1.2)	0.238	1.1 (0.81, 1.49)	0.548	0.186	24 / 53
Gastric	0.98 (0.71, 1.34)	0.885	0.91 (0.56, 1.47)	0.686	1.03 (0.69, 1.55)	0.871	0.678	19 / 27
Colorectal	1.08 (0.97, 1.2)	0.163	0.98 (0.84, 1.13)	0.755	1.21 (1.04, 1.41)	0.013	0.044	222 / 199
Liver	1.37 (1.04, 1.81)	0.023	1.07 (0.69, 1.65)	0.777	1.65 (1.17, 2.33)	0.004	0.12	27 / 47
Pancreatic	1.01 (0.81, 1.26)	0.916	0.98 (0.73, 1.31)	0.88	1.06 (0.76, 1.48)	0.73	0.718	57 / 46
Lung	1.01 (0.9, 1.13)	0.909	1.04 (0.9, 1.21)	0.564	0.95 (0.8, 1.14)	0.614	0.445	234 / 153
Hematologic	1.1 (0.98, 1.25)	0.113	1.03 (0.87, 1.21)	0.753	1.22 (1.01, 1.46)	0.035	0.173	180 / 146
Melanoma	0.89 (0.74, 1.07)	0.224	0.89 (0.7, 1.11)	0.297	0.9 (0.66, 1.23)	0.518	0.925	89 / 51
Breast	0.92 (0.84, 1.02)	0.102	0.92 (0.84, 1.02)	0.102				678
Breast (Pre)			1.18 (0.81, 1.71)	0.386				
Breast (Post)			0.92 (0.84, 1)	0.049				
Endometrial	0.98 (0.79, 1.21)	0.84	0.98 (0.79, 1.21)	0.84				119
Ovarian	1.07 (0.83, 1.39)	0.59	1.07 (0.83, 1.39)	0.59				87
Prostate	0.96 (0.87, 1.06)	0.434			0.96 (0.87, 1.06)	0.434		563
Kidney	0.8 (0.64, 1.01)	0.064	0.91 (0.67, 1.24)	0.557	0.7 (0.49, 0.99)	0.042	0.261	48 / 39
Bladder	1.01 (0.77, 1.32)	0.952	1.31 (0.87, 1.99)	0.198	0.86 (0.6, 1.22)	0.393	0.122	33 / 43
Brain	0.9 (0.66, 1.22)	0.496	1.08 (0.74, 1.58)	0.678	0.67 (0.4, 1.13)	0.135	0.144	32 / 18
Overall	0.99 (0.96, 1.02)	0.372	0.97 (0.93, 1)	0.072	1.02 (0.97, 1.06)	0.45	0.079	3325 / 2427

Μοντέλο 1:Προσαρμοσμένο για ηλικία, φύλο (γυναίκα, άνδρας), ΔΜΣ, δείκτη στέρησης Townsend (TDI), κατάσταση καπνίσματος (ποτέ/πρώην/τρέχον), συχνότητα πρόσληψης αλκοόλ (ποτέ, 1-3 t/m, 1-2 t/w, >3 t/w), MET, οικογενειακό ιστορικό (Όχι/Ναι). Μοντέλο 2: Ως μοντέλο 1, συν βαθμολογία διατροφικής πρόσληψης 9 στοιχείων, καθιστική συμπεριφορά, καρδιαγγειακή νόσο (όχι/ναι), διαβήτης (όχι/ναι), ΜΣΑΦ (όχι/ναι). Για τον καρκίνο του προστάτη, προσαρμόσαμε επίσης τις συγκεντρώσεις τεστοστερόνης και SHBG. Για τον καρκίνο του μαστού, προσαρμόσαμε επίσης το ιστορικό μαστογραφίας (όχι/ναι). Πρόσθετες προσαρμογές για συγκεκριμένους γυναικείους καρκίνους ήταν η κατάσταση της εμμηνόπαυσης (όχι/ναι), η χρήση από του στόματος αντισυλληπτικών (όχι/ναι), η χρήση HRT (όχι/ναι) και η ηλικία στην εμμηναρχή..

*: FDR-σημασία

Πίνακας 3.3 Ανάλυση ευαισθησίας: Συσχέτιση μεταξύ ατόμων με πιθανή/επιβεβαιωμένη/σοβαρή έναντι χωρίς σαρκοπενία για ολική και ειδική επίπτωση καρκίνου, συνολικά και ανά φύλο μετά τον αποκλεισμό 9.230 συμμετεχόντων (F=4.335, M=4.895) που εμφάνισαν οποιοδήποτε τύπο καρκίνου ή θάνατο μέσα στα πρώτα 2 χρόνια της παρακολούθησης. Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως αναλογίες κινδύνου και 95% διαστήματα εμπιστοσύνης.

Cancer	HR(95%CI)	P-Value	Female HR(95%CI)	P-Value	Male HR(95%CI)	P-Value	Interaction by sex P-Value
Oral	0.99 (0.73, 1.35)	0.968	0.82 (0.5, 1.35)	0.438	1.13 (0.77, 1.66)	0.534	0.317
Oesophageal	1.06 (0.81, 1.38)	0.673	0.86 (0.54, 1.36)	0.513	1.19 (0.86, 1.64)	0.288	0.249
Gastric	0.96 (0.68, 1.34)	0.789	0.88 (0.53, 1.47)	0.626	1.02 (0.66, 1.58)	0.936	0.672
Colorectal	1.07 (0.95, 1.2)	0.243	0.97 (0.83, 1.14)	0.702	1.21 (1.02, 1.43)	0.026	0.058
Liver	1.37 (1.03, 1.83)	0.03	1.03 (0.65, 1.65)	0.898	1.67 (1.17, 2.38)	0.005	0.104
Pancreatic	1.05 (0.83, 1.32)	0.703	0.97 (0.71, 1.32)	0.842	1.16 (0.82, 1.64)	0.403	0.447
Lung	1.03 (0.91, 1.16)	0.623	1.09 (0.94, 1.28)	0.248	0.94 (0.78, 1.14)	0.541	0.227
Hematologic	1.1 (0.96, 1.25)	0.156	1.04 (0.87, 1.23)	0.668	1.19 (0.98, 1.44)	0.086	0.314
Melanoma	0.89 (0.73, 1.09)	0.27	0.9 (0.7, 1.15)	0.384	0.89 (0.63, 1.24)	0.491	0.965
Breast	0.93 (0.84, 1.03)	0.157	0.93 (0.84, 1.03)	0.157			
Breast (Pre)			1.01 (0.63, 1.67)	0.965			
Breast(Post)			0.92 (0.84, 1.01)	0.091			
Endometrial	1 (0.8, 1.26)	0.973	1 (0.8, 1.26)	0.973			
Ovarian	1.09 (0.82, 1.45)	0.538	1.09 (0.82, 1.45)	0.538			
Prostate	0.99 (0.89, 1.1)	0.804			0.99 (0.89, 1.1)	0.804	
Kidney	0.82 (0.64, 1.04)	0.107	0.97 (0.7, 1.34)	0.831	0.67 (0.46, 0.98)	0.039	0.153
Bladder	0.97 (0.72, 1.31)	0.849	1.24 (0.78, 1.98)	0.367	0.85 (0.58, 1.24)	0.387	0.21
Brain	0.88 (0.63, 1.23)	0.44	1.06 (0.7, 1.6)	0.783	0.64 (0.36, 1.15)	0.138	0.169
Overall	1 (0.97, 1.03)	0.834	0.97 (0.93, 1.01)	0.192	1.03 (0.98, 1.08)	0.218	0.072

Προσαρμοσμένο για ηλικία, φύλο (γυναίκα, άνδρας), ΔΜΣ, δείκτη στέρισης Townsend (TDI), κατάσταση καπνίσματος (ποτέ/πρώην/τρέχον), συχνότητα πρόσληψης αλκοόλ (ποτέ, 1-3 t/m, 1-2 t/w, >3 t/w), MET, οικογενειακό ιστορικό (Όχι/Ναι), διαιτητική πρόσληψη 9 ειδών, καθιστική συμπεριφορά, καρδιαγγειακή νόσο (όχι/ναι), διαβήτης (όχι/ναι), ΜΣΑΦ (όχι/ναι). Για τον προστάτη προσαρμόσαμε επίσης την τεστοστερόνη και το SHBG. Για τον καρκίνο του μαστού, προσαρμόσαμε επίσης το ιστορικό μαστογραφίας (όχι/ναι). Πρόσθετες προσαρμογές για συγκεκριμένους γυναικείους καρκίνους ήταν η κατάσταση της εμμηνόπαυσης (όχι/ναι), η χρήση αντισυλληπτικών (όχι/ναι), η HRT (όχι/ναι) και η ηλικία στην εμμηναρχή.

*: FDR-σημασία.

Συσχετισμοί με συστατικά σαρκοπενίας

Δύναμη λαβής

Η χαμηλή δύναμη λαβής, ως μεμονωμένη διχοτομική συνιστώσα της σαρκοπενίας, εμφάνισε τις ίδιες συσχετίσεις με αυτές που αναφέρθηκαν παραπάνω για τον συνδυασμένο πληθυσμό πιθανής, επιβεβαιωμένης και σοβαρής σαρκοπενίας, η οποία ήταν αναμενόμενη καθώς η δύναμη λαβής είναι η κοινή μεταβλητή που περιλαμβάνεται σε όλους αυτούς τους ορισμούς.

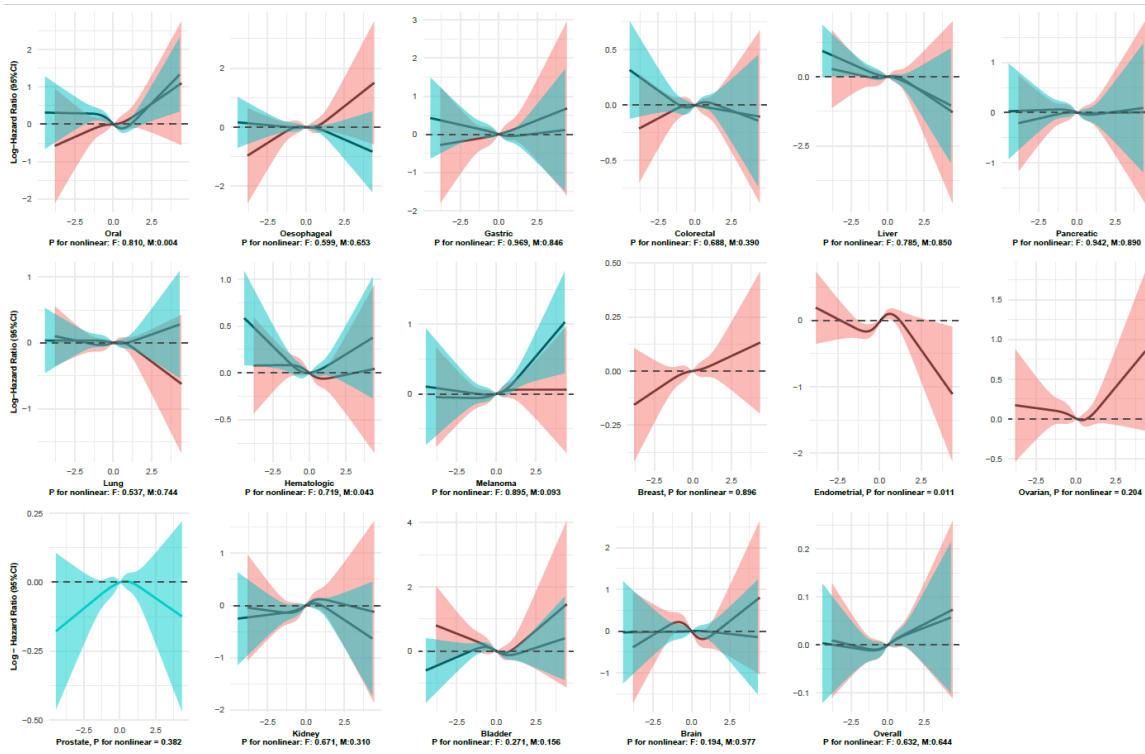
Όταν εξετάζεται η δύναμη λαβής ως συνεχής μεταβλητή, οι εκτιμώμενες γραμμικές και μη γραμμικές συσχετίσεις με τον κίνδυνο καρκίνου σε άνδρες και γυναίκες παρουσιάζονται στον **Πίνακα 3.4** και στο **Εικόνα 3.4**, αντίστοιχα. Η υψηλότερη δύναμη λαβής κατά 1 SD συσχετίστηκε γραμμικά με χαμηλότερο κίνδυνο για οποιοδήποτε τύπο καρκίνου (HR: 0,99, 95%CI: 0,97-1,0) και καρκίνο του ήπατος (HR: 0,82, 95%CI: 0,73-0,93, FDR-σημαντικός) στους άνδρες, με υψηλότερο κίνδυνο για μελάνωμα στους άνδρες (HR: 1,08, 95%CI: 1-1,16) και υψηλότερο κίνδυνο για οποιοδήποτε τύπο καρκίνου (HR: 1,04, 95%CI: 1,03-1,05, FDR-σημαντικό) στις γυναίκες, καθώς και υψηλότερο κίνδυνο καρκίνου του μαστού σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (HR: 1,03, 95%CI: 1,01-1,06). Ορισμένες ενδείξεις για μη γραμμικές συσχετίσεις παρατηρήθηκαν για στοματικές και αιματολογικές κακοήθειες στους άνδρες, καθώς και για καρκίνο του ενδομητρίου, αλλά τα δεδομένα στις ουρές των κατανομών ήταν αραιά.

Πίνακας 3.4: Γραμμική συσχέτιση για συνεχή δύναμη λαβής με ολική και ειδική επίπτωση καρκίνου, συνολικά και ανά φύλο. Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως αναλογίες κινδύνου και 95% διαστήματα εμπιστοσύνης.

Cancer	HR(95%CI)	P-Value	Female HR(95%CI)	P-Value	Male HR(95%CI)	P-Value	Interaction by sex P-Value
Model 1							
Oral	1 (0.92, 1.08)	0.971	1.1 (0.96, 1.26)	0.188	0.95 (0.86, 1.05)	0.337	0.094
Oesophageal	0.99 (0.92, 1.07)	0.85	1.12 (0.97, 1.29)	0.133	0.95 (0.87, 1.04)	0.25	0.054
Gastric	0.97 (0.88, 1.07)	0.542	1.08 (0.92, 1.27)	0.359	0.92 (0.82, 1.03)	0.161	0.11
Colorectal	1 (0.96, 1.03)	0.827	1.03 (0.98, 1.08)	0.286	0.97 (0.93, 1.02)	0.21	0.094
Liver	0.84 (0.76, 0.93)	0.001*	0.97 (0.82, 1.13)	0.678	0.78 (0.69, 0.88)	<0.001*	0.029
Pancreatic	0.97 (0.9, 1.04)	0.388	0.98 (0.89, 1.08)	0.702	0.96 (0.87, 1.06)	0.393	0.751
Lung	0.95 (0.92, 0.99)	0.022	0.94 (0.89, 0.99)	0.017	0.97 (0.92, 1.03)	0.365	0.296
Hematologic	0.97 (0.93, 1.01)	0.119	0.96 (0.91, 1.02)	0.195	0.97 (0.92, 1.03)	0.328	0.78
Melanoma	1.07 (1.02, 1.13)	0.007	1.07 (1, 1.15)	0.048	1.08 (1, 1.16)	0.048	0.924
Breast	1.03 (1, 1.05)	0.039	1.03 (1, 1.05)	0.039			
Endometrial	1.04 (0.97, 1.11)	0.253	1.04 (0.97, 1.11)	0.253			
Ovarian	0.98 (0.9, 1.06)	0.617	0.98 (0.9, 1.06)	0.617			
Prostate	1.02 (1, 1.05)	0.109			1.02 (1, 1.05)	0.109	
Kidney	1.05 (0.98, 1.12)	0.175	1.06 (0.95, 1.17)	0.305	1.04 (0.96, 1.13)	0.336	0.83
Bladder	0.94 (0.87, 1.02)	0.165	0.87 (0.74, 1.02)	0.082	0.97 (0.88, 1.07)	0.529	0.237
Brain	0.96 (0.88, 1.04)	0.324	0.89 (0.79, 1.01)	0.071	1.01 (0.91, 1.13)	0.816	0.123
Overall	1.01 (1, 1.02)	0.051	1.04 (1.03, 1.05)	<0.001*	0.98 (0.97, 0.99)	0.004*	<0.001*
Model 2							
Oral	1 (0.92, 1.09)	0.977	1.1 (0.96, 1.26)	0.192	0.96 (0.87, 1.06)	0.385	0.107
Oesophageal	1 (0.93, 1.08)	0.98	1.12 (0.97, 1.3)	0.114	0.96 (0.87, 1.05)	0.347	0.06
Gastric	0.98 (0.88, 1.07)	0.614	1.08 (0.92, 1.27)	0.343	0.93 (0.82, 1.04)	0.197	0.119
Colorectal	1 (0.97, 1.04)	0.956	1.03 (0.98, 1.08)	0.238	0.98 (0.93, 1.02)	0.327	0.116
Liver	0.88 (0.8, 0.97)	0.011	0.99 (0.84, 1.16)	0.857	0.82 (0.73, 0.93)	0.002*	0.072
Pancreatic	0.98 (0.91, 1.05)	0.55	0.99 (0.89, 1.09)	0.775	0.97 (0.88, 1.07)	0.568	0.849
Lung	0.98 (0.94, 1.01)	0.212	0.96 (0.91, 1.01)	0.111	0.99 (0.94, 1.05)	0.839	0.32
Hematologic	0.97 (0.93, 1.01)	0.146	0.97 (0.91, 1.02)	0.22	0.98 (0.93, 1.03)	0.37	0.778
Melanoma	1.07 (1.02, 1.13)	0.007	1.07 (1, 1.15)	0.058	1.08 (1, 1.16)	0.041	0.838
Breast	1.03 (1, 1.06)	0.069	1.03 (1, 1.06)	0.069			
Breast (Pre)			1.02 (0.95, 1.1)	0.532			
Breast (Post)			1.03 (1.01, 1.06)	0.021			
Endometrial	1.03 (0.96, 1.1)	0.411	1.03 (0.96, 1.1)	0.411			
Ovarian	1 (0.92, 1.1)	0.956	1 (0.92, 1.1)	0.956			
Prostate	1.01 (0.99, 1.04)	0.306			1.01 (0.99, 1.04)	0.306	
Kidney	1.06 (0.99, 1.13)	0.096	1.06 (0.96, 1.18)	0.242	1.05 (0.97, 1.14)	0.21	0.887
Bladder	0.95 (0.88, 1.04)	0.278	0.88 (0.75, 1.03)	0.123	0.98 (0.89, 1.08)	0.698	0.254
Brain	0.95 (0.87, 1.04)	0.244	0.89 (0.79, 1.01)	0.076	1 (0.89, 1.12)	0.972	0.183
Overall	1.01 (1, 1.02)	0.008	1.04 (1.03, 1.05)	<0.001*	0.99 (0.97, 1)	0.026	<0.001*

Μοντέλο 1: Προσαρμοσμένο για ηλικία, φύλο (γυναίκα, άνδρας), ΔΜΣ, δείκτη στέρισης Townsend (TDI), κατάσταση καπνίσματος (ποτέ/πρώην/τρέχον), συχνότητα πρόσληψης αλκοόλ (ποτέ, 1-3 t/m, 1-2 t/w, >3 t/w), MET, οικογενειακό ιστορικό (Όχι/Ναι). **Μοντέλο 2:** Ως μοντέλο 1, συν βαθμολογία διατροφικής πρόσληψης 9 στοιχείων, καθιστική συμπεριφορά, καρδιαγγειακή νόσο (όχι/ναι), διαβήτης (όχι/ναι), ΜΣΑΦ (όχι/ναι). Για τον καρκίνο του προστάτη, προσαρμόσαμε επίσης τις συγκεντρώσεις τεστοστερόνης και SHBG. Για τον καρκίνο του μαστού, προσαρμόσαμε επίσης το ιστορικό μαστογραφίας (όχι/ναι). Πρόσθετες προσαρμογές για συγκεκριμένους γυναικείους καρκίνους ήταν η κατάσταση της εμμηνόπαυσης (όχι/ναι), η χρήση από του στόματος αντισυλληπτικών (όχι/ναι), η χρήση HRT (όχι/ναι) και η ηλικία στην εμμηναρχή.

*: FDR-σημασία

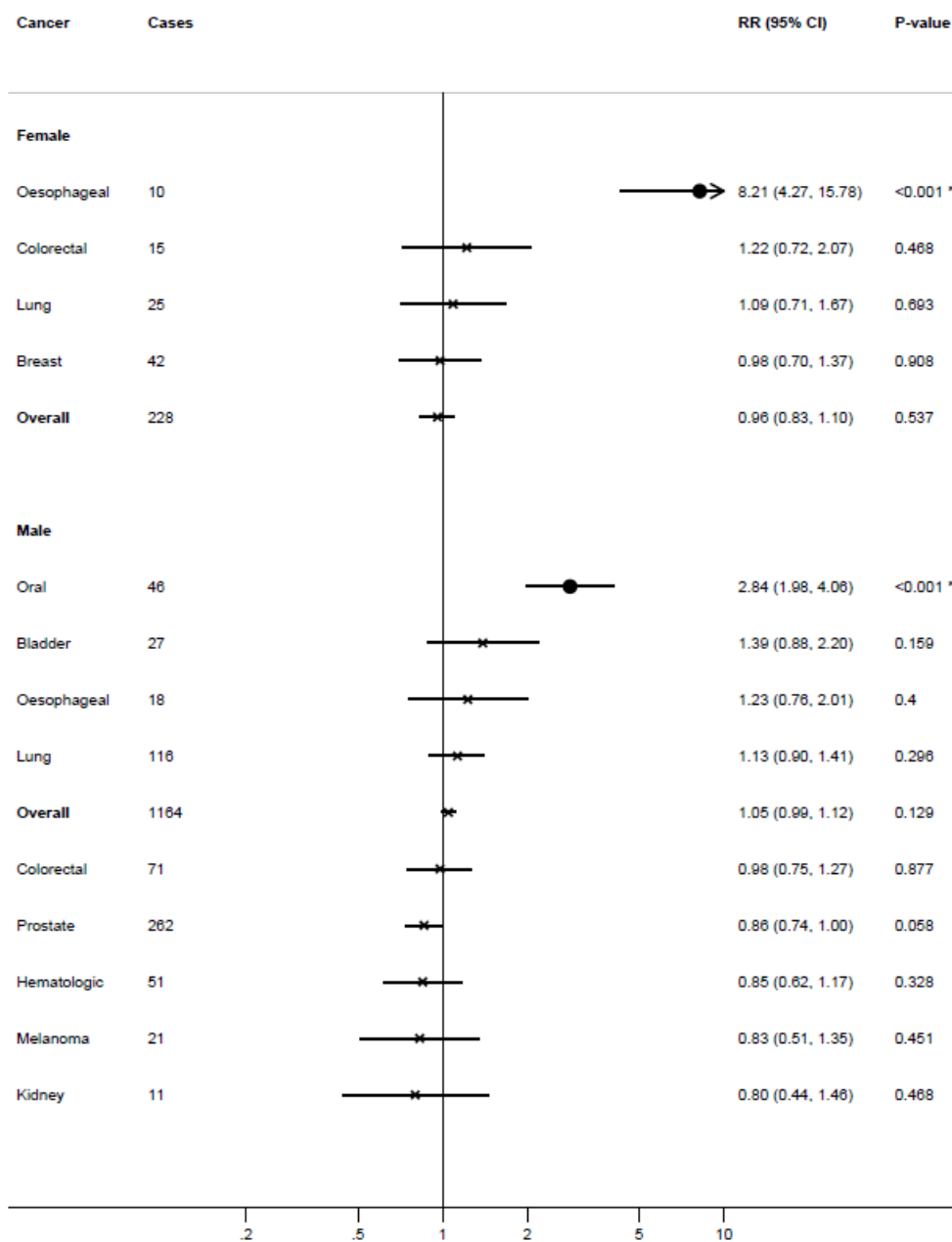


Εικόνα 3.4. Μοντέλο 2, συσχέτιση της δύναμης λαβής (kg) με τον κίνδυνο καρκίνου που διασπρωματώνεται ανά φύλο, επιτρέποντας μη γραμμικά αποτελέσματα. Η τιμή αναφοράς είναι 23,5 (6,16) και 40 (8,69) διάμεση τιμή (SD) για γυναίκες/άρρενες, αντίστοιχα. Τοποθετήθηκαν ξεχωριστά μοντέλα για κάθε τύπο καρκίνου. Το κόκκινο και το μπλε χρώμα αντιπροσωπεύουν τα θηλυκά/αρσενικά αντίστοιχα

Δείκτης μυϊκής μάζας

Ο χαμηλός MMI, ως μεμονωμένο διχοτομικό συστατικό της σαρκοπενίας, συσχετίστηκε σημαντικά με FDR με υψηλότερο κίνδυνο καρκίνου του οισοφάγου στις γυναίκες (HR: 8,21, 95%CI: 4,27-15,78) αλλά όχι στους άνδρες (Pinteraction<0,001) και υψηλότερο κίνδυνο του καρκίνου του στόματος στους άνδρες (HR: 2,84, 95%CI: 1.98-4.06) (**Εικόνα 3.5, Πίνακας 3.5**). Στην ανάλυση ευαισθησίας, η συσχέτιση του χαμηλού MMI με τον υψηλότερο κίνδυνο για καρκίνο του οισοφάγου στις γυναίκες και για καρκίνο του στόματος στους άνδρες παρέμεινε στατιστικά σημαντική (**Πίνακας 3.6**).

Όταν εξετάζουμε το MMI ως συνεχή μεταβλητή, οι εκτιμώμενες γραμμικές και μη γραμμικές συσχετίσεις με τον κίνδυνο καρκίνου παρουσιάζονται στον **Πίνακας 3.7** και στο **Εικόνα 3.6**, αντίστοιχα. Ο υψηλότερος MMI κατά 1 SD συσχετίστηκε FDR-σημαντικά γραμμικά με χαμηλότερο κίνδυνο για καρκίνο του οισοφάγου (HR: 0,56, 95% CI: 0,44-0,72), του ήπατος (HR: 0,61, 95% CI: 0,46-0,81) και του καρκίνου του πνεύμονα (HR : 0,77, 95%CI: 0,69-0,86) στις γυναίκες, καθώς και χαμηλότερο κίνδυνο για καρκίνο του πνεύμονα στους άνδρες (HR: 0,79, 95%CI: 0,72-0,87), και επίσης συσχετίστηκε γραμμικά με υψηλότερο κίνδυνο για αιματολογικές κακοήθειες (HR: 1,22, 95%CI: 1,11-1,36) , μελάνωμα (HR: 1,2, 95%CI: 1,05-1,37) και κάθε τύπο καρκίνου (HR: 1,04, 95%CI: 1,01-1,06) στις γυναίκες, καθώς και υψηλότερο κίνδυνο για αιματολογικό (HR: 1,23, 95%CI: 1,12-1,35), μελάνωμα (HR: 1,28, 95% CI: 1,13-1,44) και τον καρκίνο του προστάτη (HR: 1,13, 95%CI: 1,06-1,21) στους άνδρες. Ορισμένες ενδείξεις για μη γραμμικές συσχετίσεις παρατηρήθηκαν για καρκίνο του στόματος, του μελανώματος και του προστάτη στους άνδρες, καθώς και για τον καρκίνο του οισοφάγου, του μαστού και του γενικού καρκίνου στις γυναίκες, αλλά τα δεδομένα στις ουρές των κατανομών ήταν αραιά.



Εικόνα 3.5:Ειδικές συσχετίσεις για το φύλο μεταξύ χαμηλού δείκτη μυϊκής μάζας (<7 kg/m² για τους άνδρες και <5,5 kg/m² για τις γυναίκες) έναντι του φυσιολογικού δείκτη μυϊκής μάζας και της συχνότητας εμφάνισης καρκίνου για 19 καρκίνους.

Υπόμνημα: Τα δεδομένα παρουσιάζονται σε σχετικό κίνδυνο με διαστήματα εμπιστοσύνης 95%. Το X υποδηλώνει στατιστικά μη σημαντικές συσχετίσεις. • Υποδεικνύει στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις. * υποδεικνύει στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις μετά από προσαρμογή για FDR.

Πίνακας 3.5:Συσχέτιση μεταξύ χαμηλού δείκτη μυϊκής μάζας έναντι φυσιολογικού δείκτη μυϊκής μάζας για τη συνολική και συγκεκριμένη επίπτωση καρκίνου, συνολικά και ανά φύλο. Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως αναλογίες κινδύνου και 95% διαστήματα εμπιστοσύνης.

Cancer	HR(95%CI)	P-Value	Female HR(95%CI)	P-Value	Male HR(95%CI)	P-Value	Interaction by sex P-Value	N of Cases (F / M)
Model 1								
Oral	2.57 (1.81, 3.65)	<0.001*			2.86 (2, 4.09)	<0.001*		1 / 46
Oesophageal	1.84 (1.23, 2.75)	0.003*	8.66 (4.51, 16.64)	<0.001*	1.27 (0.78, 2.07)	0.338	<0.001*	10 / 18
Colorectal	1.07 (0.85, 1.35)	0.583	1.23 (0.73, 2.09)	0.442	1.04 (0.8, 1.34)	0.785	0.563	15 / 71
Pancreatic	0.69 (0.38, 1.27)	0.233						3 / 9
Lung	1.19 (0.97, 1.45)	0.09	1.37 (0.91, 2.06)	0.136	1.15 (0.92, 1.44)	0.224	0.456	25 / 116
Hematologic	0.84 (0.63, 1.13)	0.252			0.85 (0.62, 1.17)	0.317		8 / 51
Melanoma	0.88 (0.59, 1.33)	0.557			0.82 (0.5, 1.33)	0.417		7 / 21
Breast	0.89 (0.65, 1.21)	0.448	0.89 (0.65, 1.21)	0.448				42
Prostate	0.82 (0.71, 0.94)	0.004*			0.82 (0.71, 0.94)	0.004*		262
Kidney	0.77 (0.43, 1.38)	0.38			0.8 (0.44, 1.47)	0.47		1 / 11
Bladder	1.46 (0.95, 2.25)	0.085			1.44 (0.92, 2.25)	0.113		2 / 27
Brain	0.64 (0.31, 1.31)	0.223						2 / 9
Overall	1.04 (0.98, 1.11)	0.149	0.98 (0.85, 1.13)	0.788	1.06 (0.99, 1.13)	0.085	0.33	228 / 1164
Model 2								
Oral	2.48 (1.74, 3.54)	<0.001*			2.84 (1.98, 4.06)	<0.001*		1 / 46
Oesophageal	1.78 (1.19, 2.67)	0.005*	8.21 (4.27, 15.78)	<0.001*	1.23 (0.76, 2.01)	0.4	<0.001*	10 / 18
Colorectal	1.02 (0.8, 1.29)	0.886	1.22 (0.72, 2.07)	0.468	0.98 (0.75, 1.27)	0.877	0.468	15 / 71
Pancreatic	0.69 (0.38, 1.27)	0.238						3 / 9
Lung	1.12 (0.91, 1.37)	0.276	1.09 (0.71, 1.67)	0.693	1.13 (0.9, 1.41)	0.296	0.894	25 / 116
Hematologic	0.85 (0.63, 1.13)	0.26			0.85 (0.62, 1.17)	0.328		8 / 51
Melanoma	0.9 (0.59, 1.35)	0.605			0.83 (0.51, 1.35)	0.451		7 / 21
Breast	0.98 (0.7, 1.37)	0.908	0.98 (0.7, 1.37)	0.908				42
Breast (Pre)			1.18 (0.49, 2.87)	0.713				
Breast(Post)			0.88 (0.62, 1.24)	0.451				
Prostate	0.86 (0.74, 1)	0.058			0.86 (0.74, 1)	0.058		262
Kidney	0.77 (0.43, 1.37)	0.371			0.8 (0.44, 1.46)	0.468		1 / 11
Bladder	1.42 (0.91, 2.21)	0.12			1.39 (0.88, 2.2)	0.159		2 / 27
Brain	0.65 (0.32, 1.33)	0.241						2 / 9
Overall	1.03 (0.97, 1.1)	0.266	0.96 (0.83, 1.1)	0.537	1.05 (0.99, 1.12)	0.129	0.228	228 / 1164

Μοντέλο 1:Προσαρμοσμένο για ηλικία, φύλο (γυναίκα, άνδρας), ΔΜΣ, δείκτη στέρησης Townsend (TDI), κατάσταση καπνίσματος (ποτέ/πρώην/τρέχον), συχνότητα πρόσληψης αλκοόλ (ποτέ, 1-3 t/w, 1-2 t/w, >3 t/w), MET, οικογενειακό ιστορικό (Όχι/Ναι). Μοντέλο 2: Ως μοντέλο 1, συν βαθμολογία διατροφικής πρόσληψης 9 στοιχείων, καθιστική συμπεριφορά, καρδιαγγειακή νόσο (όχι/ναι), διαβήτης (όχι/ναι), ΜΣΑΦ (όχι/ναι). Για τον καρκίνο του προστάτη, προσαρμόσαμε επίσης τις συγκεντρώσεις τεστοστερόνης και SHBG. Για τον καρκίνο του μαστού, προσαρμόσαμε επίσης το ιστορικό μαστογραφίας (όχι/ναι). Πρόσθετες προσαρμογές για συγκεκριμένους γυναικείους καρκίνους ήταν η κατάσταση της εμμηνόπαυσης (όχι/ναι), η χρήση από του στόματος αντισυλληπτικών (όχι/ναι), η χρήση HRT (όχι/ναι) και η ηλικία στην εμμηναρχή.

Οι τύποι καρκίνου με λιγότερες από 10 περιπτώσεις καρκίνου δεν συμπεριλήφθηκαν στις αναλύσεις.

*: FDR-σημασία

Πίνακας 3.6: Ανάλυση ευαισθησίας:Συσχέτιση μεταξύ του χαμηλού δείκτη μυϊκής μάζας έναντι του φυσιολογικού δείκτη μυϊκής μάζας για ολική και ειδική επίπτωση καρκίνου, συνολικά και ανά φύλο μετά τον αποκλεισμό 9.230 συμμετεχόντων (F=4.335, M=4.895) που εμφάνισαν οποιοδήποτε τύπο καρκίνου ή θάνατο μέσα στα πρώτα 2 χρόνια παρακολούθησης.

Cancer	HR(95%CI)	P-Value	Female HR(95%CI)	P-Value	Male HR(95%CI)	P-Value	Interaction by sex P-Value
Oral	2.73 (1.88, 3.95)	<0.001*			3.15 (2.16, 4.57)	<0.001*	
Oesophageal	1.83 (1.19, 2.83)	0.006	8.45 (4.24, 16.85)	<0.001*	1.24 (0.73, 2.11)	0.431	<0.001*
Colorectal	1.08 (0.84, 1.39)	0.569	1.22 (0.69, 2.15)	0.503	1.05 (0.79, 1.39)	0.739	0.645
Pancreatic	0.58 (0.29, 1.19)	0.137					
Lung	1.07 (0.86, 1.33)	0.555	1.11 (0.71, 1.74)	0.649	1.06 (0.83, 1.35)	0.654	0.849
Hematologic	0.89 (0.66, 1.21)	0.467			0.89 (0.64, 1.24)	0.485	
Melanoma	0.77 (0.48, 1.23)	0.273			0.72 (0.41, 1.26)	0.247	
Breast	1.06 (0.75, 1.5)	0.727	1.06 (0.75, 1.5)	0.727			
Breast (Pre)			1.46 (0.60, 3.58)	0.405			
Breast(Post)			0.93 (0.65, 1.33)	0.677			
Prostate	0.81 (0.69, 0.96)	0.014			0.81 (0.69, 0.96)	0.014	
Kidney	0.8 (0.44, 1.47)	0.48			0.83 (0.44, 1.57)	0.569	
Bladder	1.37 (0.84, 2.22)	0.203			1.39 (0.85, 2.28)	0.194	
Brain	0.8 (0.39, 1.64)	0.542					
Overall	1.01 (0.95, 1.08)	0.706	0.98 (0.85, 1.14)	0.823	1.02 (0.95, 1.09)	0.602	0.668

Προσαρμοσμένο για ηλικία, φύλο (γυναίκα, άνδρας), ΔΜΣ, δείκτη στέρισης Townsend (TDI), κατάσταση καπνίσματος (ποτέ/πρώην/τρέχον), συχνότητα πρόσληψης αλκοόλ (ποτέ, 1-3 t/m, 1-2 t/w, >3 t/w), MET, οικογενειακό ιστορικό (Όχι/Ναι), διαιτητική πρόσληψη 9 ειδών, καθιστική συμπεριφορά, καρδιαγγειακή νόσο (όχι/ναι), διαβήτης (όχι/ναι), ΜΣΑΦ (όχι/ναι). Για τον προστάτη προσαρμόσαμε επίσης την τεστοστερόνη και το SHBG. Για τον καρκίνο του μαστού, προσαρμόσαμε επίσης το ιστορικό μαστογραφίας (όχι/ναι). Πρόσθετες προσαρμογές για συγκεκριμένους γυναικείους καρκίνους ήταν η κατάσταση της εμμηνόπαυσης (όχι/ναι), η χρήση αντισυλληπτικών (όχι/ναι), η HRT (όχι/ναι) και η ηλικία στην εμμηναρχή.

Οι τύποι καρκίνου με λιγότερες από 10 περιπτώσεις καρκίνου δεν συμπεριλήφθηκαν στις αναλύσεις.

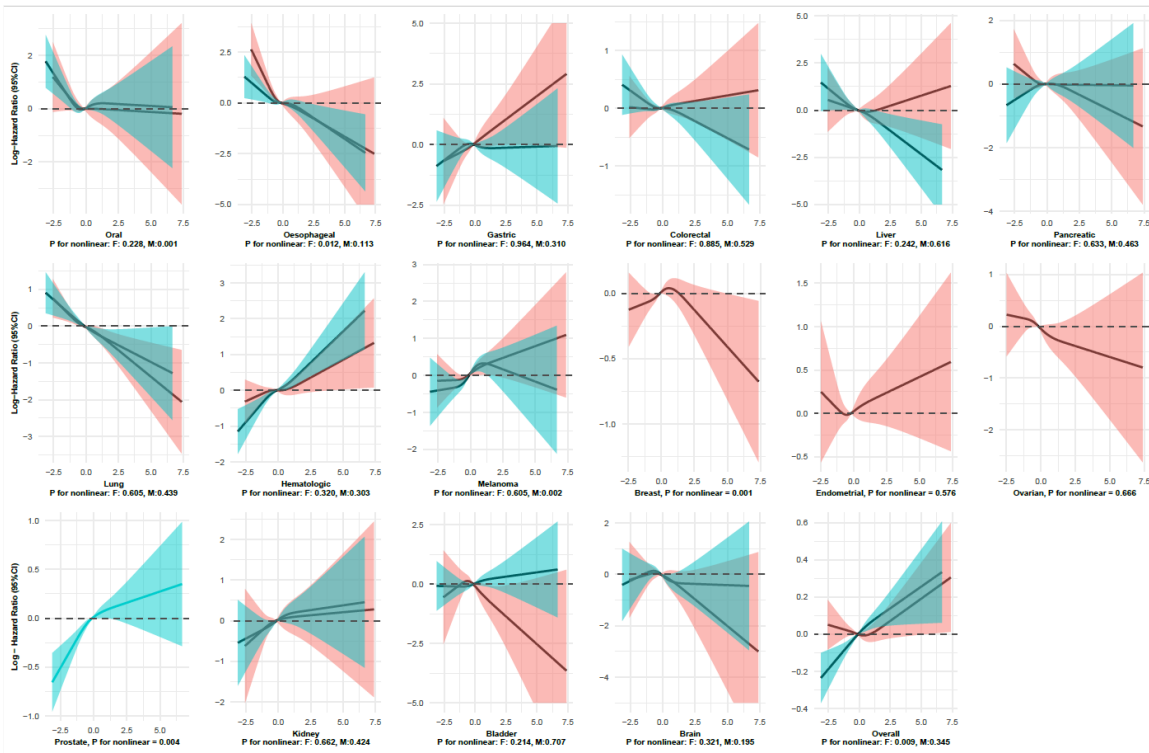
*: FDR-σημασία.

Πίνακας 3.7: Γραμμική συσχέτιση για δείκτη συνεχούς μυϊκής μάζας (MMI) με ολική και ειδική επίπτωση καρκίνου, συνολικά και ανά φύλο. Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως αναλογίες κινδύνου και 95% διαστήματα εμπιστοσύνης.

Cancer	HR(95%CI)	P-Value	Female HR(95%CI)	P-Value	Male HR(95%CI)	P-Value	Interaction by sex P-Value
Model 1							
Oral	0.89 (0.72, 1.09)	0.241	0.91 (0.71, 1.17)	0.458	0.88 (0.72, 1.08)	0.229	0.736
Oesophageal	0.84 (0.69, 1.01)	0.057	0.55 (0.43, 0.7)	<0.001*	0.86 (0.71, 1.03)	0.109	<0.001*
Gastric	1.13 (0.91, 1.41)	0.267	1.17 (0.9, 1.52)	0.231	1.12 (0.9, 1.4)	0.298	0.627
Colorectal	0.99 (0.91, 1.07)	0.74	0.92 (0.84, 1.01)	0.089	1.01 (0.93, 1.09)	0.858	0.006*
Liver	0.8 (0.63, 1)	0.053	0.58 (0.43, 0.77)	<0.001*	0.83 (0.66, 1.05)	0.117	<0.001*
Pancreatic	1.01 (0.86, 1.18)	0.949	0.95 (0.79, 1.14)	0.55	1.03 (0.87, 1.21)	0.745	0.189
Lung	0.77 (0.7, 0.84)	<0.001*	0.74 (0.66, 0.83)	<0.001*	0.78 (0.71, 0.86)	<0.001*	0.201
Hematologic	1.22 (1.12, 1.33)	<0.001*	1.22 (1.1, 1.35)	<0.001*	1.22 (1.12, 1.34)	<0.001*	0.918
Melanoma	1.24 (1.1, 1.39)	<0.001*	1.19 (1.04, 1.36)	0.009*	1.27 (1.12, 1.43)	<0.001*	0.219
Breast	1.02 (0.96, 1.08)	0.49	1.02 (0.96, 1.08)	0.49			
Endometrial	1.11 (0.98, 1.26)	0.111	1.11 (0.98, 1.26)	0.111			
Ovarian	0.9 (0.75, 1.08)	0.242	0.9 (0.75, 1.08)	0.242			
Prostate	1.13 (1.06, 1.2)	<0.001*			1.13 (1.06, 1.2)	<0.001*	
Kidney	1.05 (0.91, 1.22)	0.475	1.04 (0.88, 1.24)	0.622	1.06 (0.91, 1.23)	0.461	0.824
Bladder	0.99 (0.81, 1.2)	0.888	0.98 (0.76, 1.26)	0.896	0.99 (0.81, 1.2)	0.89	0.974
Brain	0.88 (0.72, 1.08)	0.223	0.8 (0.63, 1.03)	0.079	0.9 (0.73, 1.11)	0.339	0.17
Overall	0.99 (0.97, 1.01)	0.562	1.03 (1.01, 1.06)	0.013*	0.98 (0.96, 1)	0.058	<0.001*
Model 2							
Oral	0.9 (0.74, 1.11)	0.323	0.94 (0.73, 1.22)	0.657	0.9 (0.73, 1.1)	0.295	0.552
Oesophageal	0.85 (0.7, 1.02)	0.082	0.56 (0.44, 0.72)	<0.001*	0.87 (0.72, 1.05)	0.147	<0.001*
Gastric	1.16 (0.93, 1.44)	0.182	1.21 (0.93, 1.57)	0.147	1.15 (0.92, 1.43)	0.212	0.556
Colorectal	0.99 (0.92, 1.07)	0.844	0.93 (0.84, 1.02)	0.104	1.01 (0.93, 1.1)	0.752	0.005*
Liver	0.81 (0.65, 1.02)	0.075	0.61 (0.46, 0.81)	0.001*	0.84 (0.67, 1.06)	0.146	<0.001*
Pancreatic	1.01 (0.86, 1.18)	0.936	0.96 (0.8, 1.16)	0.67	1.02 (0.87, 1.21)	0.782	0.319
Lung	0.78 (0.71, 0.86)	<0.001*	0.77 (0.69, 0.86)	<0.001*	0.79 (0.72, 0.87)	<0.001*	0.412
Hematologic	1.23 (1.12, 1.34)	<0.001*	1.22 (1.11, 1.36)	<0.001*	1.23 (1.12, 1.35)	<0.001*	0.9
Melanoma	1.25 (1.11, 1.4)	<0.001*	1.2 (1.05, 1.37)	0.008*	1.28 (1.13, 1.44)	<0.001*	0.208
Breast	1 (0.94, 1.07)	0.99	1 (0.94, 1.07)	0.99			
Breast (Pre)			0.90 (0.76, 1.07)	0.236			
Breast (Post)			1.03 (0.96, 1.09)	0.411			
Endometrial	1.07 (0.94, 1.22)	0.323	1.07 (0.94, 1.22)	0.323			
Ovarian	0.86 (0.7, 1.05)	0.134	0.86 (0.7, 1.05)	0.134			
Prostate	1.13 (1.06, 1.21)	<0.001*			1.13 (1.06, 1.21)	<0.001*	
Kidney	1.06 (0.91, 1.23)	0.45	1.06 (0.89, 1.26)	0.529	1.06 (0.91, 1.23)	0.452	0.977
Bladder	0.97 (0.8, 1.18)	0.775	0.98 (0.76, 1.26)	0.872	0.97 (0.8, 1.18)	0.77	0.921
Brain	0.87 (0.7, 1.07)	0.178	0.79 (0.62, 1.01)	0.06	0.89 (0.72, 1.1)	0.281	0.161
Overall	1 (0.98, 1.02)	0.789	1.04 (1.01, 1.06)	0.004*	0.98 (0.96, 1)	0.107	<0.001*

Μοντέλο 1: Προσαρμοσμένο για ηλικία, φύλο (γυναίκα, άνδρας), ΔΜΣ, δείκτη στέρισης Townsend (TDI), κατάσταση καπνίσματος (ποτέ/πρώην/τρέχον), συχνότητα πρόσληψης αλκοόλ (ποτέ, 1-3 t/w, 1-2 t/w, >3 t/w), MET, οικογενειακό ιστορικό (Όχι/Ναι). Μοντέλο 2: Ως μοντέλο 1, συν βαθμολογία διατροφικής πρόσληψης 9 στοιχείων, καθιστική συμπεριφορά, καρδιαγγειακή νόσο (όχι/ναι), διαβήτης (όχι/ναι), ΜΣΑΦ (όχι/ναι). Για τον καρκίνο του προστάτη, προσαρμόσαμε επίσης τις συγκεντρώσεις τεστοστερόνης και SHBG. Για τον καρκίνο του μαστού, προσαρμόσαμε επίσης το ιστορικό μαστογραφίας (όχι/ναι). Πρόσθετες προσαρμογές για συγκεκριμένους γυναικείους καρκίνους ήταν η κατάσταση της εμμηνόπαυσης (όχι/ναι), η χρήση από του στόματος αντισυλληπτικών (όχι/ναι), η χρήση HRT (όχι/ναι) και η ηλικία στην εμμηνарχή.

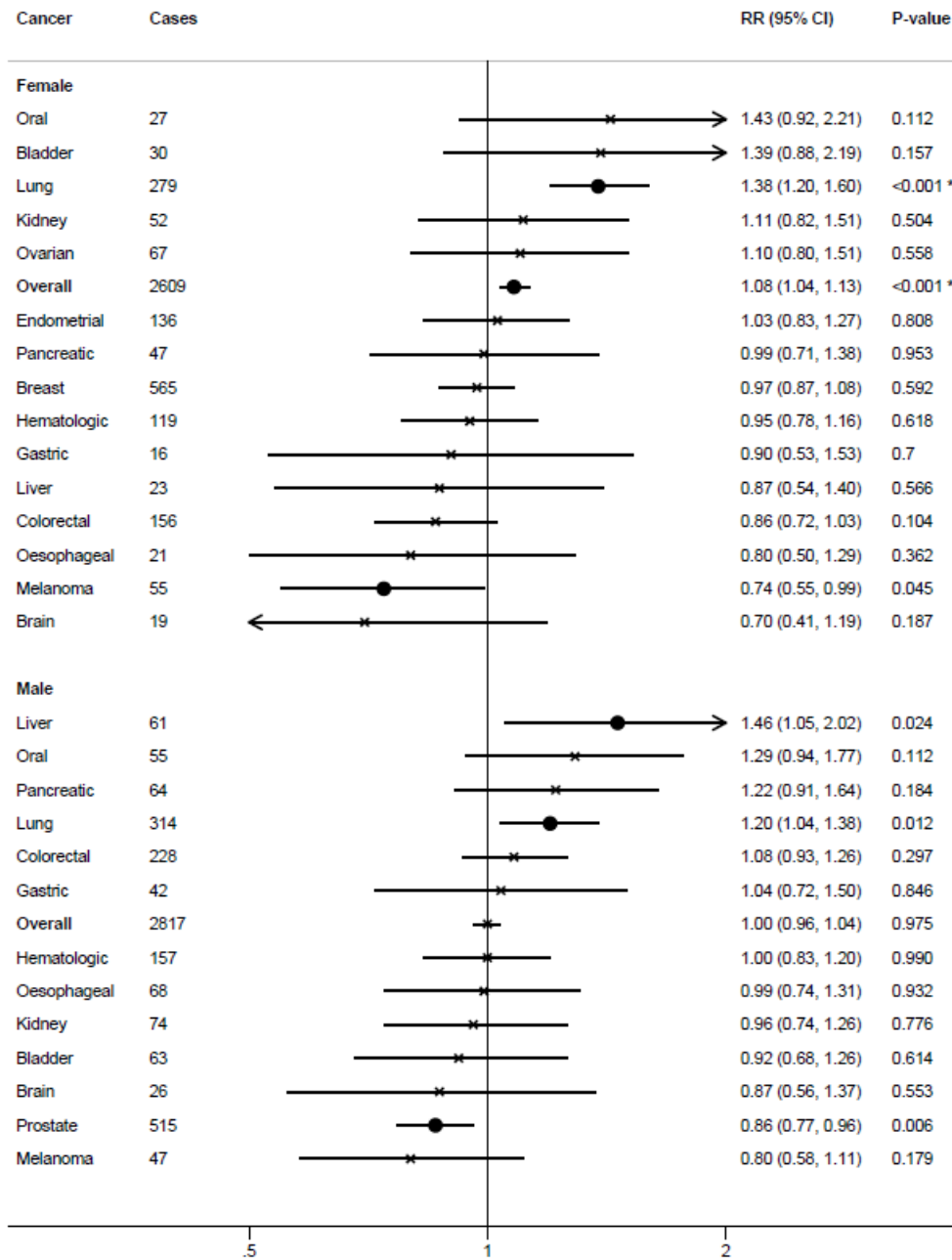
*: FDR-σημασία



Εικόνα 3.6: Μοντέλο 2 συσχέτιση του δείκτη μυϊκής μάζας (kg) με τον κίνδυνο καρκίνου που διασπρωματώνεται ανά φύλο, επιτρέποντας μη γραμμικά αποτελέσματα. Η αναφορά είναι 6,81 (0,82) και 8,62 (1,05) διάμεση τιμή (SD) για γυναίκες/άρρενες, αντίστοιχα. Τοποθετήθηκαν ξεχωριστά μοντέλα για κάθε τύπο καρκίνου. Το κόκκινο και το μπλε χρώμα αντιπροσωπεύουν τα θηλυκά/αρσενικά αντίστοιχα.

Ρυθμός Βάδισης

Ο αργός ρυθμός βαδίσματος, ως δείκτης χαμηλής σωματικής απόδοσης και μεμονωμένου συστατικού της σαρκοπενίας, συσχετίστηκε σημαντικά με FDR με υψηλότερο κίνδυνο οποιουδήποτε τύπου καρκίνου (HR: 1,08, 95% CI: 1,04-1,13) στις γυναίκες αλλά όχι στους άνδρες (Pinteraction= 0,008)(**Εικόνα 3.7, Πίνακας 3.8**). Ο αργός ρυθμός βάδισης συσχετίστηκε με υψηλότερο κίνδυνο καρκίνου του πνεύμονα στους άνδρες (HR: 1,2, 95%CI: 1,04-1,38) και συσχετίστηκε σημαντικά με FDR με υψηλότερο κίνδυνο καρκίνου του πνεύμονα στις γυναίκες (HR: 1,38, 95%CI: 1,2-1,6)(Pinteraction=0,147). Ο αργός ρυθμός βάδισης συσχετίστηκε με υψηλότερο κίνδυνο καρκίνου του ήπατος (HR: 1,46, 95%CI: 1,05-2,02) στους άνδρες, αλλά όχι στις γυναίκες (Pinteraction=0,066). Ο αργός ρυθμός βαδίσματος δεν συσχετίστηκε με τον κίνδυνο καρκίνου του στόματος στις ειδικές για το φύλο αναλύσεις, αλλά συσχετίστηκε με υψηλότερο κίνδυνο για καρκίνο του στόματος στο συνολικό πληθυσμό (HR: 1,33, 95%CI: 1,02-1,73). Επιπλέον, ο αργός ρυθμός βάδισης συσχετίστηκε με υψηλότερο κίνδυνο μελανώματος στις γυναίκες (HR: 0,74, 95%CI: 0,55-0,99) αλλά όχι στους άνδρες (Pinteraction=0,709). Τέλος, συσχετίστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο καρκίνου του προστάτη στους άνδρες (HR: 0,86, 95%CI: 0,77-0,96). Στις αναλύσεις ευαισθησίας, οι συσχετίσεις που παρέμειναν σημαντικές αφορούσαν τον καρκίνο του ήπατος, του πνεύμονα και του προστάτη στους άνδρες, καθώς και κάθε τύπο καρκίνου και καρκίνου του πνεύμονα στις γυναίκες (**Πίνακας 3.9**).



Εικόνα 3.7: Οι ειδικές συσχετίσεις ανά φύλο μεταξύ του αργού ρυθμού περπατήματος έναντι του κανονικού ρυθμού περπατήματος και της συχνότητας εμφάνισης καρκίνου για 19 καρκίνους.

Υπόμνημα: Τα δεδομένα παρουσιάζονται σε σχετικό κίνδυνο με διαστήματα εμπιστοσύνης 95%. Το X υποδηλώνει στατιστικά μη σημαντικές συσχετίσεις. • Υποδεικνύει στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις. * υποδεικνύει στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις μετά από προσαρμογή για FDR.

Πίνακας 3.8:Συσχέτιση μεταξύ αργού ρυθμού βάδισης έναντι κανονικού ρυθμού βάδισης για συνολική και συγκεκριμένη επίπτωση καρκίνου, συνολικά και ανά φύλο. Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως αναλογίες κινδύνου και 95% διαστήματα εμπιστοσύνης.

Cancer	HR(95%CI)	P-Value	Female HR(95%CI)	P-Value	Male HR(95%CI)	P-Value	Interaction by sex P-Value	N of Cases (F / M)
Model 1								
Oral	1.35 (1.04, 1.76)	0.022	1.44 (0.93, 2.23)	0.1	1.31 (0.96, 1.79)	0.084	0.725	27 / 55
Oesophageal	0.97 (0.76, 1.24)	0.812	0.83 (0.52, 1.33)	0.443	1.03 (0.77, 1.36)	0.861	0.442	21 / 68
Gastric	0.99 (0.73, 1.35)	0.952	0.9 (0.53, 1.54)	0.71	1.03 (0.72, 1.49)	0.857	0.673	16 / 42
Colorectal	0.98 (0.87, 1.1)	0.703	0.86 (0.72, 1.03)	0.106	1.07 (0.92, 1.25)	0.354	0.059	156 / 228
Liver	1.52 (1.15, 2.01)	0.003*	1.03 (0.64, 1.66)	0.91	1.86 (1.35, 2.56)	<0.001*	0.036	23 / 61
Pancreatic	1.14 (0.91, 1.42)	0.264	0.99 (0.71, 1.38)	0.951	1.27 (0.95, 1.7)	0.1	0.241	47 / 64
Lung	1.46 (1.32, 1.62)	<0.001*	1.58 (1.37, 1.82)	<0.001*	1.36 (1.18, 1.56)	<0.001*	0.122	279 / 314
Hematologic	0.99 (0.87, 1.14)	0.931	0.96 (0.79, 1.18)	0.721	1.02 (0.85, 1.23)	0.829	0.675	119 / 157
Melanoma	0.77 (0.62, 0.96)	0.021	0.74 (0.55, 0.99)	0.042	0.82 (0.6, 1.12)	0.215	0.626	55 / 47
Breast	1 (0.91, 1.1)	0.981	1 (0.91, 1.1)	0.981				565
Endometrial	0.98 (0.8, 1.2)	0.841	0.98 (0.8, 1.2)	0.841				136
Ovarian	1.06 (0.8, 1.42)	0.675	1.06 (0.8, 1.42)	0.675				67
Prostate	0.82 (0.75, 0.91)	<0.001*			0.82 (0.75, 0.91)	<0.001*		515
Kidney	1.07 (0.87, 1.32)	0.516	1.15 (0.85, 1.57)	0.371	1.02 (0.78, 1.33)	0.887	0.544	52 / 74
Bladder	1.06 (0.81, 1.37)	0.68	1.4 (0.89, 2.2)	0.145	0.95 (0.7, 1.29)	0.741	0.152	30 / 63
Brain	0.79 (0.56, 1.12)	0.189	0.7 (0.41, 1.2)	0.197	0.86 (0.56, 1.35)	0.52	0.554	19 / 26
Overall	1.06 (1.03, 1.09)	<0.001*	1.1 (1.05, 1.15)	<0.001*	1.02 (0.98, 1.07)	0.315	0.013	2609 / 2817
Model 2								
Oral	1.33 (1.02, 1.74)	0.033	1.43 (0.92, 2.21)	0.112	1.29 (0.94, 1.77)	0.112	0.707	27 / 55
Oesophageal	0.93 (0.73, 1.2)	0.597	0.8 (0.5, 1.29)	0.362	0.99 (0.74, 1.31)	0.932	0.446	21 / 68
Gastric	0.99 (0.72, 1.36)	0.954	0.9 (0.53, 1.53)	0.7	1.04 (0.72, 1.5)	0.846	0.658	16 / 42
Colorectal	0.98 (0.87, 1.11)	0.755	0.86 (0.72, 1.03)	0.104	1.08 (0.93, 1.26)	0.297	0.048	156 / 228
Liver	1.23 (0.93, 1.63)	0.155	0.87 (0.54, 1.4)	0.566	1.46 (1.05, 2.02)	0.024	0.066	23 / 61
Pancreatic	1.11 (0.88, 1.39)	0.373	0.99 (0.71, 1.38)	0.953	1.22 (0.91, 1.64)	0.184	0.333	47 / 64
Lung	1.29 (1.16, 1.43)	<0.001*	1.38 (1.2, 1.6)	<0.001*	1.2 (1.04, 1.38)	0.012	0.147	279 / 314
Hematologic	0.98 (0.85, 1.12)	0.732	0.95 (0.78, 1.16)	0.618	1 (0.83, 1.2)	0.99	0.714	119 / 157
Melanoma	0.77 (0.61, 0.96)	0.019	0.74 (0.55, 0.99)	0.045	0.8 (0.58, 1.11)	0.179	0.709	55 / 47
Breast	0.97 (0.87, 1.08)	0.592	0.97 (0.87, 1.08)	0.592				565
Breast (Pre)			1.02 (0.69, 1.51)	0.934				
Breast(Post)			0.97 (0.88, 1.08)	0.614				
Endometrial	1.03 (0.83, 1.27)	0.808	1.03 (0.83, 1.27)	0.808				136
Ovarian	1.1 (0.8, 1.51)	0.558	1.1 (0.8, 1.51)	0.558				67
Prostate	0.86 (0.77, 0.96)	0.006			0.86 (0.77, 0.96)	0.006		515
Kidney	1.02 (0.83, 1.26)	0.85	1.11 (0.82, 1.51)	0.504	0.96 (0.74, 1.26)	0.776	0.471	52 / 74
Bladder	1.03 (0.79, 1.35)	0.811	1.39 (0.88, 2.19)	0.157	0.92 (0.68, 1.26)	0.614	0.133	30 / 63
Brain	0.79 (0.56, 1.13)	0.194	0.7 (0.41, 1.19)	0.187	0.87 (0.56, 1.37)	0.553	0.519	19 / 26
Overall	1.04 (1.01, 1.07)	0.014	1.08 (1.04, 1.13)	<0.001*	1 (0.96, 1.04)	0.975	0.008	2609 / 2817

Μοντέλο 1:Προσαρμοσμένο για ηλικία, φύλο (γυναίκα, άνδρας), ΔΜΣ, δείκτη στέρισης Townsend (TDI), κατάσταση καπνίσματος (ποτέ/πρώην/τρέχον), συχνότητα πρόσληψης αλκοόλ (ποτέ, 1-3 t/w, 1-2 t/w, >3 t/w), MET, οικογενειακό ιστορικό (Όχι/Ναι). Μοντέλο 2: Ως μοντέλο 1, συν βαθμολογία διατροφικής πρόσληψης 9 στοιχείων, καθιστική συμπεριφορά, καρδιαγγειακή νόσο (όχι/ναι), διαβήτης (όχι/ναι), ΜΣΑΦ (όχι/ναι). Για τον καρκίνο του προστάτη, προσαρμόσαμε επίσης τις συγκεντρώσεις τεστοστερόνης και SHBG. Για τον καρκίνο του μαστού, προσαρμόσαμε επίσης το ιστορικό μαστογραφίας (όχι/ναι). Πρόσθετες προσαρμογές για συγκεκριμένους γυναικείους καρκίνους ήταν η κατάσταση της εμμηνόπαυσης (όχι/ναι), η χρήση από του στόματος αντισυλληπτικών (όχι/ναι), η χρήση HRT (όχι/ναι) και η ηλικία στην εμμηναρχή.

*: FDR-σημασία

Πίνακας 3.9: Ανάλυση ευαισθησίας: Συσχέτιση μεταξύ αργού ρυθμού αφύπνισης και κανονικού ρυθμού βάδισης για συνολική και ειδική επίπτωση καρκίνου, συνολικά και ανά φύλο μετά τον αποκλεισμό 9.230 συμμετεχόντων (F=4.335, M=4.895) που εμφάνισαν οποιονδήποτε τύπο καρκίνου ή θάνατο μέσα στα πρώτα 2 χρόνια μετά- επάνω. Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως αναλογίες κινδύνου και 95% διαστήματα εμπιστοσύνης.

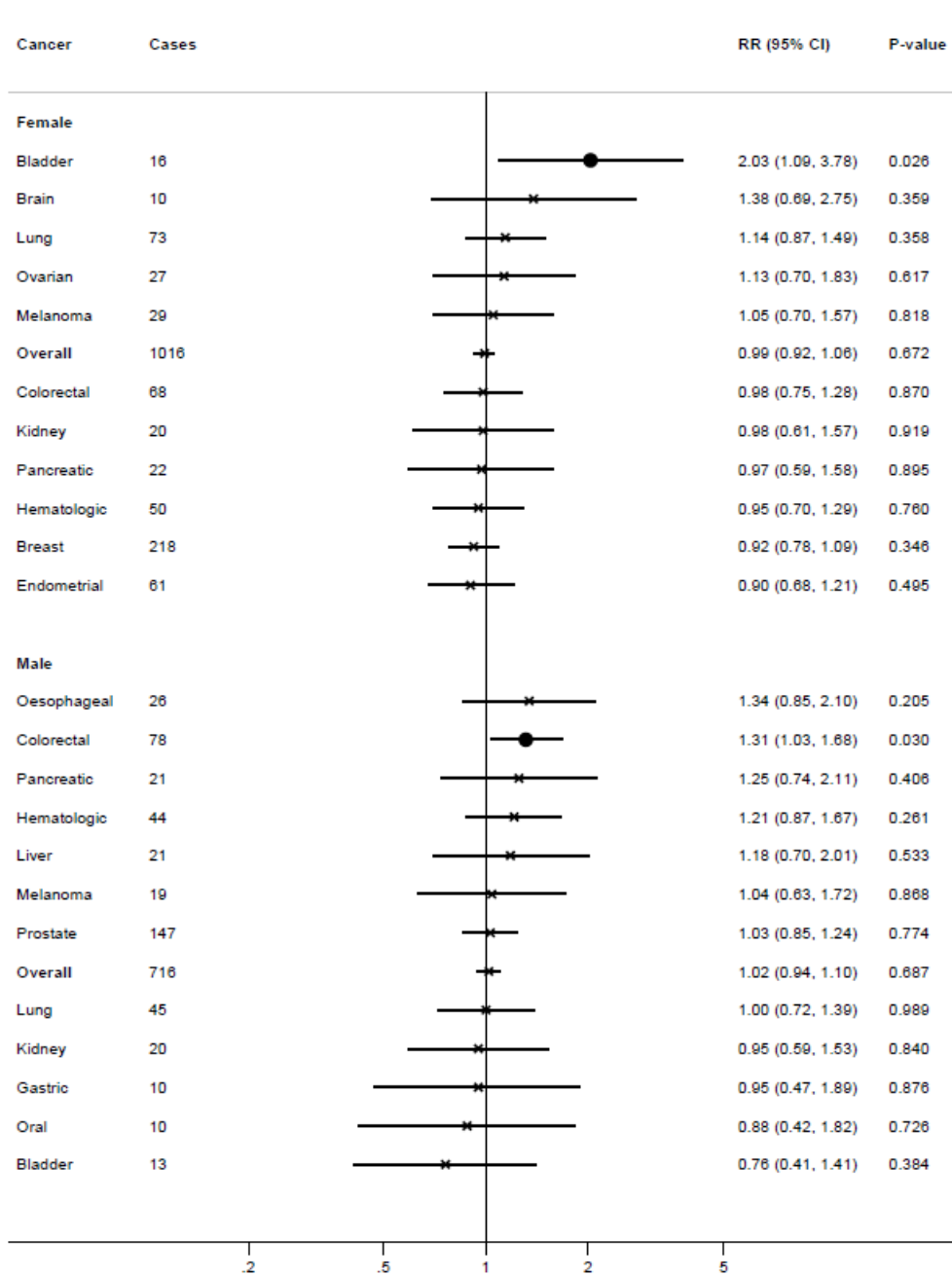
Cancer	HR(95%CI)	P-Value	Female HR(95%CI)	P-Value	Male HR(95%CI)	P-Value	Interaction by sex P-Value
Oral	1.26 (0.95, 1.68)	0.108	1.41 (0.89, 2.23)	0.138	1.19 (0.84, 1.69)	0.32	0.55
Oesophageal	0.91 (0.7, 1.2)	0.507	0.89 (0.55, 1.43)	0.624	0.92 (0.67, 1.26)	0.616	0.89
Gastric	1.09 (0.78, 1.51)	0.616	1 (0.58, 1.71)	0.999	1.14 (0.77, 1.67)	0.523	0.698
Colorectal	0.94 (0.83, 1.07)	0.384	0.83 (0.69, 1.01)	0.063	1.04 (0.88, 1.23)	0.617	0.073
Liver	1.19 (0.89, 1.6)	0.24	0.85 (0.51, 1.4)	0.517	1.41 (1, 1.98)	0.048	0.085
Pancreatic	0.99 (0.77, 1.27)	0.957	0.87 (0.6, 1.25)	0.442	1.11 (0.81, 1.54)	0.509	0.292
Lung	1.28 (1.14, 1.43)	<0.001*	1.35 (1.16, 1.58)	<0.001*	1.2 (1.03, 1.4)	0.017	0.263
Hematologic	0.94 (0.81, 1.1)	0.445	0.88 (0.71, 1.09)	0.25	1 (0.82, 1.22)	0.988	0.376
Melanoma	0.8 (0.63, 1.02)	0.068	0.81 (0.59, 1.1)	0.172	0.8 (0.56, 1.13)	0.206	0.972
Breast	0.98 (0.87, 1.1)	0.71	0.98 (0.87, 1.1)	0.71			
Breast (Pre)			0.92 (0.56, 1.51)	0.752			
Breast (Post)			0.99 (0.89, 1.11)	0.862			
Endometrial	1.04 (0.82, 1.31)	0.749	1.04 (0.82, 1.31)	0.749			
Ovarian	1.08 (0.76, 1.52)	0.669	1.08 (0.76, 1.52)	0.669			
Prostate	0.87 (0.78, 0.98)	0.018			0.87 (0.78, 0.98)	0.018	
Kidney	1 (0.8, 1.25)	0.989	1.04 (0.74, 1.45)	0.835	0.97 (0.73, 1.29)	0.853	0.771
Bladder	0.98 (0.73, 1.31)	0.896	1.3 (0.78, 2.17)	0.311	0.89 (0.63, 1.24)	0.484	0.203
Brain	0.76 (0.51, 1.11)	0.157	0.7 (0.4, 1.25)	0.231	0.8 (0.48, 1.33)	0.39	0.735
Overall	1.04 (1, 1.07)	0.032	1.08 (1.03, 1.13)	0.001*	1 (0.95, 1.05)	0.985	0.017

Προσαρμοσμένο για ηλικία, φύλο (γυναίκα, άνδρας), ΔΜΣ, δείκτη στέρισης Townsend (TDI), κατάσταση καπνίσματος (ποτέ/πρώην/τρέχον), συχνότητα πρόσληψης αλκοόλ (ποτέ, 1-3 t/m, 1-2 t/w, >3 t/w), MET, οικογενειακό ιστορικό (Όχι/Ναι), διαιτητική πρόσληψη 9 ειδών, καθιστική συμπεριφορά, καρδιαγγειακή νόσο (όχι/ναι), διαβήτης (όχι/ναι), ΜΣΑΦ (όχι/ναι). Για τον προστάτη προσαρμόσαμε επίσης την τεστοστερόνη και το SHBG. Για τον καρκίνο του μαστού, προσαρμόσαμε επίσης το ιστορικό μαστογραφίας (όχι/ναι). Πρόσθετες προσαρμογές για συγκεκριμένους γυναικείους καρκίνους ήταν η κατάσταση της εμμηνόπαυσης (όχι/ναι), η χρήση αντισυλληπτικών (όχι/ναι), η HRT (όχι/ναι) και η ηλικία στην εμμηναρχή.

*: FDR-σημασία.

Σαρκοπενική Παχυσαρκία

Μεταξύ ατόμων που ζουν με παχυσαρκία, η σαρκοπενική παχυσαρκία σε σύγκριση με τη μη σαρκοπενική παχυσαρκία συσχετίστηκε με υψηλότερο κίνδυνο καρκίνου του παχέος εντέρου στους άνδρες (HR: 1,31, 95%CI: 1,03-1,68) αλλά όχι στις γυναίκες (Pinteraction=0,111) και με υψηλότερο κίνδυνο καρκίνου της ουροδόχου κύστης στις γυναίκες (HR: 2,03, 95%CI: 1,09-3,78) αλλά όχι στους άνδρες (Pinteraction=0,027) (**Εικόνα 3.8, Πίνακας 3.10**). Στην ανάλυση ευαισθησίας, η συσχέτιση της σαρκοπενικής παχυσαρκίας με τον υψηλότερο κίνδυνο καρκίνου του παχέος εντέρου στους άνδρες παρέμεινε στατιστικά σημαντική (**Πίνακας 3.11**).



Εικόνα 3.8:Ειδικές συσχετίσεις ανά φύλο μεταξύ της σαρκοπενικής παχυσαρκίας έναντι της μη σαρκοπενικής παχυσαρκίας και της συχνότητας εμφάνισης καρκίνου για 19 καρκίνους.

Υπόμνημα: Τα δεδομένα παρουσιάζονται σε σχετικό κίνδυνο με διαστήματα εμπιστοσύνης 95%. Το X υποδηλώνει στατιστικά μη σημαντικές συσχετίσεις. • Υποδεικνύει στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις. * υποδεικνύει στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις μετά από προσαρμογή για FDR.

Πίνακας 3.10:Συσχέτιση μεταξύ σαρκοπενικής παχυσαρκίας έναντι μη σαρκοπενικής παχυσαρκίας για ολική και ειδική επίπτωση καρκίνου, συνολικά και ανά φύλο. Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως αναλογίες κινδύνου και 95% διαστήματα εμπιστοσύνης.

Cancer	HR(95%CI)	P-Value	Female HR(95%CI)	P-Value	Male HR(95%CI)	P-Value	Interaction by sex P-Value	N of Cases (F / M)
Model 1								
Oral	0.79 (0.43, 1.43)	0.431			0.89 (0.43, 1.83)	0.745		4 / 10
Oesophageal	1.31 (0.88, 1.93)	0.181			1.34 (0.85, 2.1)	0.205		9 / 26
Gastric	0.96 (0.57, 1.63)	0.883			0.92 (0.46, 1.83)	0.808		7 / 10
Colorectal	1.15 (0.96, 1.38)	0.139	0.99 (0.75, 1.29)	0.919	1.33 (1.04, 1.7)	0.025	0.108	68 / 78
Liver	1.2 (0.77, 1.86)	0.413			1.33 (0.78, 2.25)	0.298		8 / 21
Pancreatic	1.12 (0.78, 1.6)	0.542	0.96 (0.59, 1.57)	0.879	1.34 (0.81, 2.23)	0.26	0.355	22 / 21
Lung	1.12 (0.91, 1.39)	0.276	1.2 (0.91, 1.57)	0.191	1.03 (0.74, 1.43)	0.872	0.475	73 / 45
Hematologic	1.06 (0.84, 1.32)	0.632	0.96 (0.71, 1.3)	0.776	1.2 (0.86, 1.65)	0.283	0.325	50 / 44
Melanoma	1.05 (0.76, 1.44)	0.77	1.05 (0.7, 1.56)	0.827	1.05 (0.64, 1.73)	0.843	0.987	29 / 19
Breast	0.94 (0.81, 1.09)	0.402	0.94 (0.81, 1.09)	0.402				218
Endometrial	0.85 (0.64, 1.14)	0.28	0.85 (0.64, 1.14)	0.28				61
Ovarian	1.06 (0.68, 1.64)	0.791	1.06 (0.68, 1.64)	0.791				27
Prostate	0.97 (0.81, 1.16)	0.718			0.97 (0.81, 1.16)	0.718		147
Kidney	0.99 (0.71, 1.39)	0.951	1 (0.62, 1.62)	0.984	0.97 (0.61, 1.56)	0.915	0.928	20 / 20
Bladder	1.18 (0.77, 1.81)	0.452	2.07 (1.11, 3.84)	0.022	0.78 (0.42, 1.45)	0.438	0.029	16 / 13
Brain	1.06 (0.62, 1.84)	0.825	1.37 (0.69, 2.72)	0.372				10 / 6
Overall	1.01 (0.95, 1.06)	0.847	0.99 (0.92, 1.06)	0.76	1.03 (0.95, 1.12)	0.504	0.477	1016 / 716
Model 2								
Oral	0.78 (0.43, 1.42)	0.418			0.88 (0.42, 1.82)	0.726		4 / 10
Oesophageal	1.3 (0.88, 1.93)	0.184			1.34 (0.85, 2.1)	0.205		9 / 26
Gastric	0.98 (0.58, 1.67)	0.941			0.95 (0.47, 1.89)	0.876		7 / 10
Colorectal	1.14 (0.95, 1.37)	0.165	0.98 (0.75, 1.28)	0.87	1.31 (1.03, 1.68)	0.03	0.111	68 / 78
Liver	1.1 (0.71, 1.71)	0.674			1.18 (0.7, 2.01)	0.533		8 / 21
Pancreatic	1.08 (0.75, 1.56)	0.665	0.97 (0.59, 1.58)	0.895	1.25 (0.74, 2.11)	0.406	0.483	22 / 21
Lung	1.08 (0.87, 1.33)	0.483	1.14 (0.87, 1.49)	0.358	1 (0.72, 1.39)	0.989	0.56	73 / 45
Hematologic	1.06 (0.84, 1.33)	0.623	0.95 (0.7, 1.29)	0.76	1.21 (0.87, 1.67)	0.261	0.299	50 / 44
Melanoma	1.05 (0.76, 1.44)	0.779	1.05 (0.7, 1.57)	0.818	1.04 (0.63, 1.72)	0.868	0.987	29 / 19
Breast	0.92 (0.78, 1.09)	0.346	0.92 (0.78, 1.09)	0.346				218
Breast (Pre)			1.49 (0.69, 3.20)	0.307				
Breast(Post)			0.92 (0.79, 1.08)	0.308				
Endometrial	0.9 (0.68, 1.21)	0.495	0.9 (0.68, 1.21)	0.495				61
Ovarian	1.13 (0.7, 1.83)	0.617	1.13 (0.7, 1.83)	0.617				27
Prostate	1.03 (0.85, 1.24)	0.774			1.03 (0.85, 1.24)	0.774		147
Kidney	0.96 (0.69, 1.35)	0.831	0.98 (0.61, 1.57)	0.919	0.95 (0.59, 1.53)	0.84	0.943	20 / 20
Bladder	1.15 (0.75, 1.76)	0.526	2.03 (1.09, 3.78)	0.026	0.76 (0.41, 1.41)	0.384	0.027	16 / 13
Brain	1.08 (0.63, 1.87)	0.772	1.38 (0.69, 2.75)	0.359				10 / 6
Overall	1 (0.95, 1.05)	0.948	0.99 (0.92, 1.06)	0.672	1.02 (0.94, 1.1)	0.687	0.558	1016 / 716

Μοντέλο 1:Προσαρμοσμένο για ηλικία, φύλο (γυναίκα, άνδρας), ΔΜΣ, δείκτη στένσης Townsend (TDI), κατάσταση καπνίσματος (ποτέ/πρώην/τρέχον), συχνότητα πρόσληψης αλκοόλ (ποτέ, 1-3 t/m, 1-2 t/w, >3 t/w), MET, οικογενειακό ιστορικό (Όχι/Ναι). Μοντέλο 2: Ως μοντέλο 1, συν βαθμολογία διατροφικής πρόσληψης 9 στοιχείων, καθιστική συμπεριφορά, καρδιαγγειακή νόσο (όχι/ναι), διαβήτης (όχι/ναι), ΜΣΑΦ (όχι/ναι). Για τον καρκίνο του προστάτη, προσαρμόσαμε επίσης τις συγκεντρώσεις τεστοστερόνης και SHBG. Για τον καρκίνο του μαστού, προσαρμόσαμε επίσης το ιστορικό μαστογραφίας (όχι/ναι). Πρόσθετες προσαρμογές για συγκεκριμένους γυναικείους καρκίνους ήταν η κατάσταση της εμμηνόπαυσης (όχι/ναι), η χρήση από του στόματος αντισυλληπτικών (όχι/ναι), η χρήση HRT (όχι/ναι) και η ηλικία στην εμμηναρχή.

Οι τύποι καρκίνου με λιγότερες από 10 περιπτώσεις καρκίνου δεν συμπεριλήφθηκαν στις αναλύσεις.

*: FDR-σημασία

Πίνακας 3.11: Ανάλυση ευαισθησίας: Συσχέτιση μεταξύ σαρκοπενικής παχυσαρκίας έναντι μη σαρκοπενικής παχυσαρκίας για ολική και ειδική επίπτωση καρκίνου, συνολικά και ανά φύλο μετά τον αποκλεισμό 9.230 συμμετεχόντων (F=4.335, M=4.895) που εμφάνισαν οποιοδήποτε τύπο καρκίνου ή θάνατο μέσα στα πρώτα 2 χρόνια μετά- επάνω.

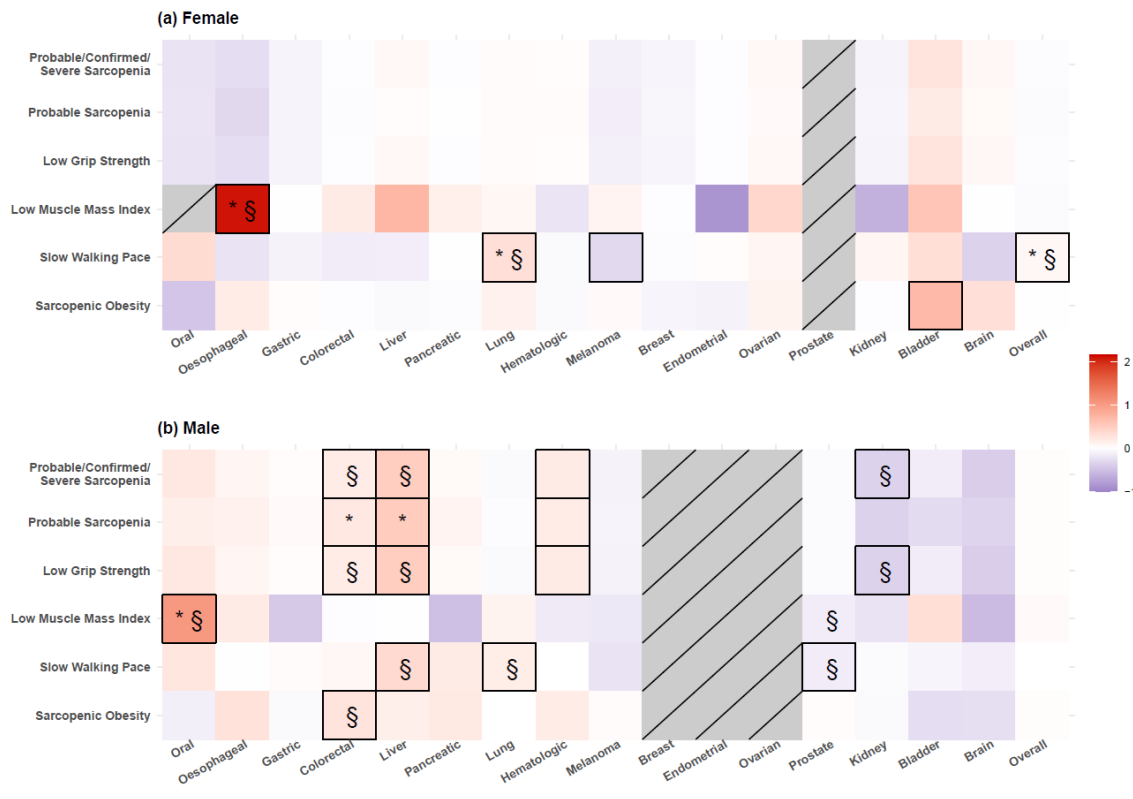
Cancer	HR(95%CI)	P-Value	Female HR(95%CI)	P-Value	Male HR(95%CI)	P-Value	Interaction by sex P-Value
Oral	0.64 (0.32, 1.27)	0.206			0.71 (0.31, 1.64)	0.424	
Oesophageal	1.44 (0.96, 2.15)	0.077			1.5 (0.94, 2.39)	0.088	
Gastric	1.04 (0.6, 1.79)	0.9			0.97 (0.47, 2.03)	0.939	
Colorectal	1.13 (0.93, 1.38)	0.229	0.94 (0.7, 1.26)	0.678	1.34 (1.03, 1.75)	0.029	0.072
Liver	1.08 (0.68, 1.71)	0.745			1.19 (0.68, 2.05)	0.544	
Pancreatic	1.14 (0.78, 1.65)	0.507	1.02 (0.62, 1.7)	0.933	1.29 (0.75, 2.23)	0.35	0.528
Lung	1.06 (0.85, 1.33)	0.612	1.09 (0.82, 1.46)	0.554	1.02 (0.72, 1.44)	0.925	0.756
Hematologic	1.06 (0.83, 1.34)	0.657	0.95 (0.69, 1.31)	0.748	1.21 (0.86, 1.72)	0.28	0.308
Melanoma	1.02 (0.72, 1.43)	0.926	0.97 (0.62, 1.51)	0.889	1.09 (0.64, 1.86)	0.743	0.731
Breast	0.94 (0.78, 1.14)	0.547	0.94 (0.78, 1.14)	0.547			
Breast (Pre)			1.34 (0.40, 4.46)	0.636			
Breast (Post)			0.95 (0.80, 1.12)	0.535			
Endometrial	0.9 (0.66, 1.23)	0.519	0.9 (0.66, 1.23)	0.519			
Ovarian	1.23 (0.74, 2.05)	0.424	1.23 (0.74, 2.05)	0.424			
Prostate	1.03 (0.84, 1.27)	0.742			1.03 (0.84, 1.27)	0.742	
Kidney	0.96 (0.67, 1.38)	0.829	1.06 (0.65, 1.74)	0.806	0.87 (0.52, 1.45)	0.59	0.573
Bladder	0.96 (0.59, 1.56)	0.878	1.63 (0.8, 3.34)	0.178	0.67 (0.34, 1.33)	0.257	0.077
Brain	1.02 (0.56, 1.88)	0.945	1.37 (0.67, 2.83)	0.39			
Overall	1 (0.94, 1.06)	0.986	0.98 (0.91, 1.06)	0.658	1.03 (0.94, 1.12)	0.577	0.473

Προσαρμοσμένο για ηλικία, φύλο (γυναίκα, άνδρας), ΔΜΣ, δείκτη στέρισης Townsend (TDI), κατάσταση καπνίσματος (ποτέ/πρώην/τρέχον), συχνότητα πρόσληψης αλκοόλ (ποτέ, 1-3 t/m, 1-2 t/w, >3 t/w), MET, οικογενειακό ιστορικό (Όχι/Ναι), διαιτητική πρόσληψη 9 ειδών, καθιστική συμπεριφορά, καρδιαγγειακή νόσο (όχι/ναι), διαβήτης (όχι/ναι), ΜΣΑΦ (όχι/ναι). Για τον προστάτη προσαρμόσαμε επίσης την τεστοστερόνη και το SHBG. Για τον καρκίνο του μαστού, προσαρμόσαμε επίσης το ιστορικό μαστογραφίας (όχι/ναι). Πρόσθετες προσαρμογές για συγκεκριμένους γυναικείους καρκίνους ήταν η κατάσταση της εμμηνόπαυσης (όχι/ναι), η χρήση αντισυλληπτικών (όχι/ναι), η HRT (όχι/ναι) και η ηλικία στην εμμηναρχή.

Οι τύποι καρκίνου με λιγότερες από 10 περιπτώσεις καρκίνου δεν συμπεριλήφθηκαν στις αναλύσεις.

*: FDR-σημασία.

Η **Εικόνα 3.9** συνοψίζει τα ευρήματά μας ανά κατηγορία σαρκωπενίας και ανά φύλο για κάθε τύπο καρκίνου που μελετήθηκε.



Εικόνα 3.9: Θερμική απεικόνιση των συσχετίσεων της σαρκωπενίας, των συστατικών της σαρκωπενίας και της σαρκωπενικής παχυσαρκίας με την επίπτωση 17 διαφορετικών τύπων καρκίνου στη UK Biobank σε (α) γυναίκες και (β) άνδρες. Το χρώμα αντιπροσωπεύει την κατεύθυνση του λογαριθμικού λόγου κινδύνου (κόκκινο: υψηλότερος κίνδυνος για καρκίνο· μπλε: χαμηλότερος κίνδυνος για καρκίνο) από το πλήρως προσαρμοσμένο μοντέλο. Η ένταση του χρώματος υποδηλώνει το μέγεθος της συσχέτισης (όσο πιο σκούρο, τόσο ισχυρότερη η συσχέτιση). Τα διακεκομμένα τετράγωνα υποδεικνύουν μη εφαρμόσιμες συσχετίσεις ή συσχετίσεις με μηδενικά περιστατικά. Τα τετράγωνα με συνεχή γραμμή δηλώνουν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις. Το σύμβολο (*) υποδηλώνει στατιστική σημαντικότητα μετά από διόρθωση για πολλαπλές δοκιμές ($FDR < 5\%$). Το σύμβολο (\$) υποδηλώνει τις συσχετίσεις που παρέμειναν σταθερές μετά τη διεξαγωγή ανάλυσης ευαισθησίας, αποκλείοντας συμμετέχοντες που είχαν διαγνωστεί με οποιοδήποτε τύπο καρκίνου ή απεβίωσαν εντός 2 ετών από την ένταξή τους στη μελέτη.

3.4 Συζήτηση

Η μελέτη μας χρησιμοποίησε προοπτικά δεδομένα από τη UK Biobank για να εξετάσει τη συσχέτιση της σαρκοπενίας και των συστατικών/χαρακτηριστικών της με τον κίνδυνο 19 καρκίνων. Η συνδυασμένη πιθανή, επιβεβαιωμένη και σοβαρή σαρκοπενία συσχετίστηκε με υψηλότερο κίνδυνο για ηπατικό και καρκίνο παχέος εντέρου στους άνδρες, αλλά όχι στις γυναίκες. Επιπλέον, παρατηρήθηκαν συσχετίσεις μεταξύ των επιμέρους συστατικών της σαρκοπενίας και αρκετών καρκίνων. Τέλος, σε σύγκριση με τη μη σαρκοπενική παχυσαρκία, η σαρκοπενική παχυσαρκία συσχετίστηκε επίσης με υψηλότερο κίνδυνο καρκίνου του παχέος εντέρου στους άνδρες. Αυτές οι συσχετίσεις επέζησαν από τις αναλύσεις ευαισθησίας και, ως εκ τούτου, επισημαίνονται, αλλά μόνο μερικές από αυτές επέζησαν από τα κατώφλια πολλαπλής διόρθωσης p-value.

Η πιθανή μηχανιστική σχέση μεταξύ της σαρκοπενίας και της ανάπτυξης καρκίνου δεν έχει ακόμη αποσαφηνιστεί πλήρως. Μια προτεινόμενη υπόθεση υποδηλώνει ότι οι αυξημένες φλεγμονώδεις κυτοκίνες που συνοδεύουν τη σαρκοπενία θα μπορούσαν να είναι υπεύθυνες για τη βλάβη του DNA που προκαλείται από φλεγμονή, αυξάνοντας κατά συνέπεια τον κίνδυνο καρκινογένεσης.(204, 213) Βρήκαμε ότι η πιθανή, επιβεβαιωμένη και σοβαρή σαρκοπενία σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο ηπατικών και ορθοκολικών κακοηθειών στους άνδρες. Έχει αναφερθεί ότι η υγιής ανάπτυξη και σύνθεση της μυϊκής μάζας συμβάλλει στη διατήρηση της ομοιόστασης της γλυκόζης,(214, 215)που με τη σειρά του έχει συνδεθεί με χαμηλότερο κίνδυνο καρκίνου, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου του παχέος εντέρου και του ήπατος.(216, 217)Επιπλέον, η αυξημένη μυϊκή μάζα βελτιώνει τον μεταβολισμό και την ευαισθησία στην ινσουλίνη, καθώς και μειώνει την εναπόθεση λιπώδους ιστού, έναν σημαντικό παράγοντα κινδύνου για αρκετούς καρκίνους.(218-220) Τέλος, υπάρχει μια στενή ισορροπία μεταξύ των σκελετικών μυών και της λειτουργίας και της ανταπόκρισης του ανοσοποιητικού συστήματος, η οποία, εάν διαταραχθεί, θα μπορούσε μηχανιστικά να οδηγήσει σε καρκινογένεση.(221, 222)

Η δύναμη λαβής έχει προταθεί ως ένας πρακτικός και φθηνός τρόπος μέτρησης της δύναμης των σκελετικών μυών.(45)Η χαμηλή δύναμη λαβής έχει μελετηθεί ως ισχυρός προγνωστικός παράγοντας δυσμενών εκβάσεων ασθενών, όπως λειτουργικοί περιορισμοί, κακή ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία, αυξημένη νοσηλεία και θνησιμότητα.(45)Η αξιόπιστη μέτρηση και διαμόρφωση της δύναμης λαβής είναι επίσης σημαντική για τις μελέτες της σαρκοπενίας. Σε μια προηγούμενη μελέτη του UKB, μετά από συγκρίσεις με πολλές διαφορετικές εκφράσεις δύναμης λαβής, όπως απόλυτη και σχετική με το ύψος, το βάρος και το ΔΜΣ, οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η έκφραση στην πιο βασική της μορφή (κιλά) είναι επαρκής για την πρόβλεψη αποτελέσματα καρκίνου.(223) Οι συγγραφείς αυτής της μελέτης βρήκαν ότι η απόλυτη δύναμη λαβής σχετίζεται αντιστρόφως και γραμμικά με τον κίνδυνο καρκίνου του ενδομητρίου, της χοληδόχου κύστης, των νεφρών, του μαστού και συνολικά κάθε τύπου, αλλά δεν έκαναν αναλύσεις ανά φύλο.(223) Οι αποκλίσεις μεταξύ αυτών των συσχετίσεων και των αποτελεσμάτων μας θα μπορούσαν να αποδοθούν στη νεότερη έκδοση της βάσης δεδομένων που χρησιμοποιήθηκε στις αναλύσεις μας, καθώς και στις αυστηρές εξαιρέσεις και προσαρμογές που ακολουθήσαμε. Με βάση τα ευρήματά μας, η δύναμη λαβής συσχετίστηκε γραμμικά με μικρότερο κίνδυνο για συνολικό καρκίνο και καρκίνο του ήπατος μόνο στους άνδρες συμμετέχοντες, αυξάνοντας περαιτέρω την απαίτηση για ειδικές αναλύσεις φύλου. Επιπλέον, η χαμηλή δύναμη λαβής, ως μεμονωμένο διχοτομικό συστατικό της σαρκοπενίας, συσχετίστηκε με υψηλότερο κίνδυνο καρκίνου του ήπατος και του παχέος εντέρου στους άνδρες.

Αν και το MMI δεν χρησιμοποιείται μόνο του για τον ορισμό των κατηγοριών σαρκοπενίας στον ορισμό του EWGSOP του 2019, σύμφωνα με τον ορισμό του EWGSOP του 2010, το χαμηλό MMI ονομάζεται προσαρκοπενία,

ένα εννοιολογικό στάδιο της σαρκοπενίας.(28) Στη μελέτη μας, ο χαμηλός MMI, με βάση τα όρια από τον ορισμό της σαρκοπενίας, συσχετίστηκε FDR-σημαντικά με υψηλότερο κίνδυνο καρκίνου του στόματος στους άνδρες και καρκίνου του οισοφάγου στις γυναίκες. Δόθηκε ιδιαίτερη βάση στη προσαρμογή για τη κατάσταση και την ένταση του καπνίσματος, καθώς η χαμηλή μυϊκή μάζα έχει συσχετιστεί με το βαρύτερο κάπνισμα και αντανάκλα μια αυξημένη ευαισθησία σε καρκινογένεση που σχετίζεται με το κάπνισμα.(224) Σε μια μελέτη UKB του 2021, η μάζα χωρίς λίπος, η οποία αναφέρεται κυρίως στη μυϊκή μάζα, παρόλο που δεν είναι εντελώς πανομοιότυπη εξ ορισμού, αναφέρθηκε ότι είναι ισχυρότερος προγνωστικός παράγοντας του συνολικού κινδύνου καρκίνου σε σύγκριση με τη λιπώδη μάζα σε αμοιβαία προσαρμοσμένα μοντέλα, συμπεριλαμβανομένης μιας πρόσθετης προσαρμογής για ύψος.(225) Σε αυτή τη μελέτη, η αναλογία μάζας λίπους προς μάζα χωρίς λίπος συσχετίστηκε με υψηλότερο κίνδυνο για καρκίνους του παχέος εντέρου, του οισοφάγου και των νεφρών στους άνδρες, καθώς και για καρκίνους του μαστού και του σώματος της μήτρας μετά την εμμηνόπαυση στις γυναίκες.(225)

Τέλος, διαπιστώσαμε ότι ο αργός ρυθμός βάδισης, ως δείκτης σωματικής ικανότητας, συσχετίστηκε με υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα και του γενικού καρκίνου στις γυναίκες, καθώς και με καρκίνο του ήπατος και του πνεύμονα στους άνδρες. Ενώ η μελέτη μας είναι η πρώτη που δείχνει μια συσχέτιση μεταξύ της ταχύτητας περπατήματος και της συχνότητας εμφάνισης καρκίνου, ο ρυθμός περπατήματος έχει συσχετιστεί με υψηλότερη θνησιμότητα μεταξύ των επιζώντων από καρκίνο.(226) Επιπλέον, έχει προταθεί ότι η ταχύτητα βάδισης μπορεί να προβλέψει δυσμενή αποτελέσματα που σχετίζονται με τη σαρκοπενία, όπως γνωστική εξασθένηση, πτώσεις αναπηρίας, ανάγκη για ιδρυματοποίηση και θνησιμότητα.(227) Παρόλα αυτά, η σημαντική συσχέτιση με τον υψηλότερο κίνδυνο για συνολικό καρκίνο αποτελεί τη βάση για μελλοντική έρευνα και αναπαραγωγή.

Η σαρκοπενική παχυσαρκία έχει συσχετιστεί ανεξάρτητα με υψηλότερη θνησιμότητα και αυξημένες επιπλοκές θεραπείας σε ασθενείς με καρκίνο.(228) Στη μελέτη μας, η σαρκοπενική παχυσαρκία σε σύγκριση με τη μη σαρκοπενική παχυσαρκία συσχετίστηκε με υψηλότερο κίνδυνο καρκίνου του παχέος εντέρου στους άνδρες. Αυτό το εύρημα παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον, καθώς η παχυσαρκία έχει χρησιμεύσει ως ένας σημαντικός εδραιωμένος παράγοντας κινδύνου για καρκίνο. Τα αποτελέσματά μας υπογραμμίζουν την πιθανή προσθήκη της σαρκοπενίας ως ένα νέο συμπληρωματικό χαρακτηριστικό της παχυσαρκίας για την πρόληψη του καρκίνου. Αυξημένη εγρήγορση για την ανίχνευση σαρκοπενίας σε πληθυσμούς που ζουν με παχυσαρκία απαιτείται για την επίτευξη έγκαιρης παραπομπής για παρέμβαση και έλεγχο των επιπτώσεων της πάθησης.

Ιδιαίτερη έμφαση πρέπει να δοθεί στις διαφορές των αποτελεσμάτων μας μεταξύ ανδρών και γυναικών. Η ετερογένεια ανάλογα με το φύλο παρατηρήθηκε για τις περισσότερες συσχετίσεις στη μελέτη μας, συμπεριλαμβανομένης της σαρκοπενίας, της δύναμης λαβής, του δείκτη μυϊκής μάζας, του ρυθμού βάδισης και της σαρκοπενικής παχυσαρκίας. Ειδικά για τη σαρκοπενία και τη σαρκοπενική παχυσαρκία, συσχετίσεις με υψηλότερο κίνδυνο για καρκίνο, συγκεκριμένα του ήπατος και του παχέος εντέρου, φάνηκαν μόνο στους άνδρες. Οι διαφορές μεταξύ ανδρών και γυναικών είναι ένα επαναλαμβανόμενο εύρημα στην έρευνα των ανθρωπομετρικών δεικτών. Η γενετική βάση για τις διαφορές των φύλων στην παχυσαρκία και τον μεταβολισμό των λιπιδίων έχει περιγραφεί.(229) Μια μεγάλης κλίμακας μελέτη αλληλεπίδρασης σε όλο το γονιδίωμα εντόπισε 44 τόπους με επιδράσεις ειδικά για το φύλο που συμβάλλουν στον ορισμό του σχήματος του σώματος.(230) Οι άνδρες έχουν σημαντικά μεγαλύτερη σκελετική μυϊκή μάζα σε σύγκριση με τις γυναίκες τόσο σε απόλυτους αριθμούς όσο και σε σχέση με τη μάζα σώματος, με μεγαλύτερες διαφορές φύλου να παρατηρούνται στο άνω μέρος σε σύγκριση με το κάτω μέρος του σώματος.(231) Οι διαφορές μεταξύ ανδρών και γυναικών στη δύναμη έχει αποδοθεί σε μεγαλύτερη

ανδρική μυϊκή μάζα και περιοχές ινών τύπου II, ενώ οι διαφορές είναι πιο έντονες στους μύες του άνω μέρους του σώματος από τους μύες του κάτω σώματος.(232) Επιπλέον, έχουν συζητηθεί διαφορές μεταξύ των φύλων σχετικά με τον ρυθμιστικό ρόλο των σκελετικών μυών και η υψηλότερη ευαισθησία στην ινσουλίνη του γυναικείου μυός έχει συνδεθεί με τη ρύθμιση του μοριακού μεταβολισμού ανάλογα με το φύλο.(233) Τέλος, δείξαμε αντίθετη κατεύθυνση των επιδράσεων στις συσχετίσεις για τον καρκίνο του μαστού σύμφωνα με την εμμηνοπαυσιακή κατάσταση, με τη σαρκοπενία και τα συστατικά της να σχετίζονται με υψηλότερο κίνδυνο καρκίνου του μαστού σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και χαμηλότερο κίνδυνο καρκίνου του μαστού σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ενώ μόνο η συσχέτιση της συνδυασμένης πιθανής, επιβεβαιωμένης και σοβαρής σαρκοπενίας με χαμηλότερο κίνδυνο καρκίνου του μαστού σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έφτασε σε στατιστική σημασία αλλά δεν παρέμεινε ακολουθώντας την ευαισθησία ανάλυση. Αντίθετες κατευθύνσεις των συσχετίσεων σε αναλύσεις ανά εμμηνοπαυσιακή κατάσταση έχουν περιγραφεί στη βιβλιογραφία και για τον ΔΜΣ, με την παχυσαρκία να σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο καρκίνου του μαστού σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ενώ παρουσιάζει προστατευτικό ρόλο στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.(234)

Τα αποτελέσματα της μελέτης μας προτείνουν ότι η σαρκοπενία και τα συστατικά της σαρκοπενίας δεν πρέπει να παραμελούνται ως πιθανός παράγοντας κινδύνου για μια ποικιλία καρκίνων και στα δύο φύλα, αλλά κυρίως στους άνδρες. Αυτή η γνώση, σε συνδυασμό με το γεγονός ότι η σαρκοπενία είναι ανιχνεύσιμη και θεραπεύσιμη, θα μπορούσε να σηματοδοτήσει νέους δρόμους στην κλινική πρακτική για την πρόληψη του καρκίνου. Η προπόνηση με αντιστάσεις είναι επί του παρόντος η κύρια θεραπευτική επιλογή για τη βελτίωση της άλιπης μάζας, της δύναμης και της φυσικής λειτουργίας.(235) Η πλούσια σε πρωτεΐνες δίαιτα και τα συμπληρώματα πρωτεΐνης θα μπορούσαν να ωφελήσουν επιπλέον τους ηλικιωμένους με σαρκοπενία.(235)

Η παρούσα μελέτη έχει πολλά δυνατά σημεία. Αυτή ήταν μια προοπτική μελέτη κοόρτης, με ένα καλά χαρακτηρισμένο μεγάλο μέγεθος δείγματος λευκών μεσήλικων και ηλικιωμένων ενηλίκων, καθώς και μακροχρόνια παρακολούθηση. Το ευρύ φάσμα των ήδη καθιερωμένων παραγόντων κινδύνου για καρκίνο επέτρεψε αυστηρές προσαρμογές. Ωστόσο, θα πρέπει επίσης να αντιμετωπιστούν πιθανοί περιορισμοί. Πρώτον, αν και το UKB αποτελεί έναν μεγάλο πληθυσμό, η γενίκευση των αποτελεσμάτων απαιτεί προσοχή, καθώς δεν είναι αντιπροσωπευτικό του γενικού πληθυσμού όσον αφορά τη στέρηση και τον τρόπο ζωής. Δεύτερον, η σύσταση του σώματος μετρήθηκε χρησιμοποιώντας BIA, το οποίο δεν θεωρείται το ιδανικό εργαλείο για την αξιολόγηση της μυϊκής μάζας, αν και το EWGSOP (2019) υποστηρίζει τη χρήση του BIA στο ερευνητικό περιβάλλον για την επιβεβαίωση της σαρκοπενίας.(45) Επιπλέον, ο συνδυασμός πιθανής, επιβεβαιωμένης και σοβαρής σαρκοπενίας ήταν απαραίτητος λόγω του μικρού αριθμού επιβεβαιωμένων και σοβαρών περιπτώσεων σαρκοπενίας που δεν διευκόλυναν ξεχωριστές αναλύσεις, και έτσι αυτά τα αποτελέσματα προέρχονται κυρίως από πιθανή σαρκοπενία, η οποία χαρακτηρίζεται από χαμηλή δύναμη πρόσφυσης. Τέλος, η χρήση μίας μόνο μέτρησης της σύστασης του σώματος κατά την έναρξη δεν διευκολύνει την παρακολούθηση των αλλαγών με την πάροδο του χρόνου και την πιθανή σύνδεσή τους με τα αποτελέσματα που μας ενδιαφέρουν. Δυστυχώς, οι διαχρονικές μετρήσεις ήταν διαθέσιμες μόνο για ένα πολύ περιορισμένο μέρος του πληθυσμού για να επιτρέψουν ουσιαστικές αναλύσεις.

Η σαρκοπενία και τα συστατικά της συνδέονται κυρίως με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης καρκίνων του γαστρεντερικού σωλήνα. Ο συνδυασμός πιθανής, επιβεβαιωμένης και σοβαρής σαρκοπενίας, η οποία διέπεται κυρίως από χαμηλή δύναμη λαβής σε αυτή τη μελέτη, σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο καρκίνου του παχέος εντέρου και του ήπατος στους άνδρες. Ο χαμηλός δείκτης μυϊκής μάζας (MMI), όπως ορίζεται στον ορισμό της σαρκοπενίας και

επίσης γνωστός ως «προ-σαρκοπενία», σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο καρκίνου του οισοφάγου στις γυναίκες και καρκίνου του στόματος στους άνδρες. Τέλος, μεταξύ των ανδρών που ζουν με παχυσαρκία, η σαρκοπενία ως μεμονωμένη κλινική οντότητα αποδείχθηκε ότι σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο καρκίνου του παχέος εντέρου. Επιπλέον, η ύπαρξη διαφορών μεταξύ ανδρών και γυναικών στις συσχετίσεις των συστατικών της σαρκοπενίας και της σαρκοπενίας επισημαίνεται ως σημείο αναφοράς για μελλοντικές μελέτες. Η αύξηση της ευαισθητοποίησης σχετικά με την ανίχνευση της σαρκοπενίας, καθώς και η δημιουργία πλαισίων για τη θεραπεία της, μπορεί να έχει οφέλη για τα άτομα με σαρκοπενία, συμπεριλαμβανομένης της πιθανής μείωσης του κινδύνου καρκίνου.

4. ΔΙΑΔΟΧΙΚΕΣ ΜΥΙΚΕΣ ΒΙΟΨΙΕΣ ΑΠΟΚΑΛΥΠΤΟΥΝ ΕΤΕΡΟΓΕΝΕΙΑ ΣΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΙΑ ΚΑΙ ΕΞΕΛΙΞΗ ΚΑΡΚΙΝΙΚΗΣ ΚΑΧΕΞΙΑΣ: ΑΝΟΙΓΟΝΤΑΣ ΤΟ ΔΡΟΜΟ ΓΙΑ ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΜΕΝΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΚΑΘΟΔΗΓΟΥΜΕΝΕΣ ΑΠΟ ΒΙΟΨΙΕΣ

4.1 Εισαγωγή

Η καχεξία υποδηλώνει μια κατάσταση κακής λειτουργίας και εμφάνισης. Πράγματι, η καχεξία έχει καθιερωθεί ως ένα εξουθενωτικό πολυπαραγοντικό υπερκαταβολικό σύνδρομο, το οποίο κατά κύριο λόγο χαρακτηρίζεται από προοδευτική μείωση της μάζας των σκελετικών μυών(38). Αυτή η κατάσταση έχει συσχετιστεί έντονα με τον καρκίνο, σημειώνεται ότι εμφανίζεται σε έως και 80% των περιπτώσεων σε προχωρημένη νόσο και ότι είναι υπεύθυνη για επιβλαβείς επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής(236, 237)και τη θνησιμότητα των ασθενών(238, 239). Υπάρχει, επομένως, μια σαφής ανάγκη να αναπτυχθεί και να τελειοποιηθεί ένα πλαίσιο για την αποτελεσματική αναγνώριση και διαχείριση της καρκινικής καχεξίας, η οποία αποτελείται από την προκαχεξία, την καχεξία και την ανθεκτική καχεξία (38).

Η καθιερωμένη γνώση του πλήθους των εναλλασσόμενων μεταλλάξεων και οδών που καθορίζουν τον καρκίνο, καθώς και η απαίτηση εντοπισμού και στόχευσης αυτών των συγκεκριμένων αλλαγών σε όλη την πορεία της νόσου έχουν στρέψει την προσοχή της σύγχρονης φροντίδας του καρκίνου προς την εξατομικευμένη θεραπεία με γνώμονα τη βιοψία του όγκου και την παρακολούθηση ασθενών (240). Κατά παρόμοιο τρόπο, η απώλεια μυϊκής μάζας στην καρκινική καχεξία διέπεται από μια πληθώρα μοριακών αλλαγών που περιλαμβάνουν φλεγμονή, μεταβολισμό πρωτεϊνών, απόπτωση και μειωμένη αναγέννηση ιστών(239), καθώς και αρκετές αναγνωρισμένες οδούς, όπως η αποικοδόμηση πρωτεασώματος με τη μεσολάβηση της ουβικιτίνης και η αυτοφαγία που αποτελούν τις κύριες οδούς που οδηγούν στην αποικοδόμηση πρωτεϊνών(241). Ωστόσο, η έρευνα βιοδεικτών στην ογκολογία είναι κυρίως προσανατολισμένη γύρω από τα δείγματα πλάσματος και όγκου(242-244), ενώ οι βιοψίες μυών δεν έχουν ακόμη χρησιμοποιηθεί πλήρως ως δυνητικά έγκυρος βιοδείκτης, καθώς ακόμη και στο προκλινικό πειραματικό πλαίσιο τα δείγματα μυών συλλέγονται κυρίως μόνο μετά από ευθανασία(245, 246).

Κατά τη διάρκεια της περασμένης δεκαετίας, η προκλινική έρευνα για την καχεξία του καρκίνου αποκάλυψε μια πλειάδα ισχυρών στόχων, καθώς και πρότεινε αντίστοιχες φαρμακευτικές, διατροφικές παρεμβάσεις και παρεμβάσεις άσκησης για την επιτυχή βελτίωση της νόσου. Η συνεχιζόμενη πρόκληση είναι η ανάπτυξη έγκυρων βιοδεικτών για την καρκινική καχεξία για την πρόγνωση, τη διάγνωση και την παρακολούθηση της νόσου, καθώς και για τη βέλτιστη καθοδήγηση της θεραπείας(247). Ως εκ τούτου, σε αυτή τη μελέτη στοχεύσαμε να αξιολογήσουμε τη σκοπιμότητα και την ασφάλεια των διαδοχικών βιοψιών μυών σε τρωκτικά, προκειμένου να διευκολυνθεί η εισαγωγή των συνεχών μυϊκών βιοψιών στα ερευνητικά πρωτόκολλα καρκινικής καχεξίας ως πιθανός προγνωστικός δείκτης και βιοδείκτης παρακολούθησης, καθώς και οδηγός για προσαρμοσμένη θεραπεία. Επιπρόσθετα, εφαρμόσαμε αυτή την τεχνική για την παρακολούθηση της καχεξίας σε μοντέλο όγκου λειομυοσαρκώματος.

4.2 Υλικά και Μέθοδοι

Συστηματική Ανασκόπηση

Πριν προχωρήσουμε στο πειραματικό κομμάτι θεωρήσαμε σημαντικό να πραγματοποιηθεί μία συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας ώστε να εξασφαλίσει ότι η ιδέα των διαδοχικών μυϊκών βιοψιών παρουσιάζεται πρώτη φορά, καθώς και για να χαρτογραφήσουμε τους στόχους και τις παρεμβάσεις της καρκινικής καχεξίας τη τελευταία δεκαετία. Αυτή η μελέτη αναφέρεται σύμφωνα με την κατευθυντήρια γραμμή PRISMA(248). Πριν από την έναρξη του έργου, συντάχθηκε ένα πρωτόκολλο μελέτης για τον προκαθορισμό του στόχου της μελέτης, καθώς και των στρατηγικών αναζήτησης και εξαγωγής δεδομένων. Πραγματοποιήθηκε συστηματική αναζήτηση βιβλιογραφίας στις βάσεις δεδομένων Medline και Scopus από τον Ιανουάριο του 2013 έως τον Απρίλιο του 2023. Η αναζήτηση αποτελούνταν από τις ακόλουθες λέξεις-κλειδιά: «καρκίνος», «όγκος», «καχεξία», «τρωκτικά», «αρουραίος», «ποντίκια». Τα άρθρα εξετάστηκαν αρχικά ανά τίτλο και περίληψη από δύο ανεξάρτητους ερευνητές (PF, NF) και η τελική απόφαση για τη συμπερίληψη δυνητικά επιλέξιμων μελετών ελήφθη μετά από αξιολόγηση πλήρους κειμένου. Οι αποκλίσεις επιλύθηκαν με συναίνεση. Οι λίστες αναφοράς των μελετών που περιλαμβάνονται και τα πρόσφατα δημοσιευμένα άρθρα ανασκόπησης σχετικά με το θέμα εξετάστηκαν για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος απώλειας πληροφοριών και η επικύρωση της συνολικής στρατηγικής αναζήτησης.

Μελέτες που στόχευαν στην πρόληψη ή τη θεραπεία της καρκινικής καχεξίας σε προκλινικά μοντέλα όγκων θεωρήθηκαν επιλέξιμες για αυτήν την ανασκόπηση. Τα κριτήρια επιλεξιμότητας περιλάμβαναν τα ακόλουθα: Πληθυσμός μελέτης: αρουραίοι ή ποντίκια που φέρουν όγκους. Παρέμβαση: κάθε είδους φαρμακευτική, διατροφική ή άσκηση παρέμβασης. Αποτέλεσμα: πρόληψη ή θεραπεία καρκινικής καχεξίας. Μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε κύτταρα όγκου, δεν περιλάμβαναν μοντέλα καχεξίας που προκαλείται από καρκίνο και δεν δημοσιεύτηκαν στην αγγλική γλώσσα, εξαιρέθηκαν από την ανασκόπησης μας.

Η εξαγωγή δεδομένων πραγματοποιήθηκε από δύο ερευνητές (DS, CZ). Το έντυπο εξαγωγής δεδομένων περιείχε τις ακόλουθες πληροφορίες: πρώτος συγγραφέας, έτος δημοσίευσης, τύπος όγκου, κυτταρική σειρά, ζωικό μοντέλο, παρέμβαση, κατηγορία παρέμβασης (φαρμακευτική, διατροφική, άσκηση), μηχανισμός με τον οποίο η παρέμβαση επηρεάζει την καχεξία και αποτελέσματα χρήσης της στην καχεξία. Ένας τρίτος συγγραφέας (DP) συμμετείχε όταν απαιτήθηκαν διευκρινίσεις σχετικά με την εξαγωγή δεδομένων.

Πειραματικό Μέρος

Οι πειραματικές διαδικασίες εγκρίθηκαν από την Επιτροπή Ερευνών Ζώων της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων (Αριθμός Άδειας: EL33-BIOexp01-14567) και διεξήχθησαν σύμφωνα με τις οδηγίες ARRIVE για πειράματα σε ζώα. Όλα τα πειραματόζωα ήταν αρσενικά για να αποφευχθεί η πιθανή ετερογένεια που σχετίζεται με το φύλο στα αποτελέσματα.

Αξιολόγηση σκοπιμότητας και ασφάλειας διαδοχικών βιοψιών μυών

Προκειμένου να αξιολογηθεί η σκοπιμότητα και η ασφάλεια των συνεχόμενων βιοψιών μυών, καθώς και να αποκλειστεί η πιθανότητα πρόκλησης φαινοτύπων που μοιάζουν με καχεκτικά με αυτή τη διαδικασία, εφαρμόσαμε το

πρωτόκολλο σε 5 υγιείς αρουραίους (Sprague Dawley, 5-6 μηνών) και 5 υγιή ποντίκια (CD1, ηλικίας 12-14 εβδομάδων). Τα πειραματόζωα παρατηρήθηκαν για συνολικά 15 ημέρες. Όλα τα πειραματόζωα διατηρήθηκαν σε έναν τυπικό κύκλο φωτός-σκότους (6 π.μ.-6 μ.μ.) και τους επετράπη ad libitum πρόσβαση σε νερό και φαγητό. Όλα τα πειραματόζωα στεγάστηκαν μεμονωμένα σε τυπικές θερμοκρασίες στέγασης ($22 \pm 1^\circ\text{C}$). Την 5η ημέρα έγινε η πρώτη βιοψία μυός στο δεξί πόδι και τη 10η ημέρα η δεύτερη βιοψία στο αριστερό πόδι. Η αναισθησία έγινε με ενδοπεριτοναϊκή ένεση 10 mg/kg ξυλαζίνης και 100 mg/kg κεταμίνης. Η τομή είχε μήκος περίπου 1,5 cm. Οι βιοψίες πραγματοποιήθηκαν από ορθοπεδικό χειρουργό με εξειδίκευση σε ζωικά μοντέλα και βιοψίες μυών (DK). Η διάρκεια της αξιολόγησης, καθώς και ο καθορισμός των χρονικών σημείων της βιοψίας, βασίστηκαν στη διάρκεια των σύγχρονων πρωτοκόλλων προκλινικής καρκινικής καχεξίας στη βιβλιογραφία και στα χρονικά σημεία στα οποία ξεκινά η προληπτική και η παρεμβατική θεραπεία, αντίστοιχα.(249) Η αξιολόγηση των τρωκτικών γινόταν καθημερινά από έναν έμπειρο ερευνητή (NT) σε μια τυπική ώρα και κάθε δεύτερη μέρα από έναν ανεξάρτητο ερευνητή (DP) ο οποίος δεν γνώριζε τις εκτιμήσεις του πρώτου ερευνητή.

Χρησιμοποιήθηκαν αρκετά ερωτηματολόγια αξιολόγησης από τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία προκειμένου να διασφαλιστεί η αξιόπιστη ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Οι ημερήσιες φόρμες αξιολόγησης κατασκευάστηκαν με βάση τέσσερις ενότητες:

- Καθημερινές μετρήσεις σωματικού βάρους. Καθημερινή παρατήρηση του προτύπου βάδισης των υποκειμένων (αυτή η παράμετρος είναι ενδιαφέρουσα καθώς θα μπορούσε να οδηγήσει σε πιθανή ακινητοποίηση και μυϊκή ατροφία). Παρατήρηση των προτύπων διατροφής και υγρών (για να πραγματοποιηθεί αυτή η αξιολόγηση, παρατηρήσαμε τα κόπρανα και τα ούρα(250)).
- Κατάσταση σώματος και βαθμολογία συμπεριφοράς όπως περιγράφεται λεπτομερώς από τους Paster et al.(251)(11-13: υγιής, 6-10: νοσηρότητα, ≤ 5 : εξετάστε την ευθανασία) συμπεριλαμβανομένων των εξής: Εμφάνιση, Φυσική συμπεριφορά, Προκληθείσα συμπεριφορά, Βαθμολογία σωματικής κατάστασης.
- Δείκτης βαθμολογίας πόνου/ηθόγραμμα(252, 253) συμπεριλαμβανομένων των ακόλουθων: Βαθμολογία δείκτη πόνου ματιών, Βαθμολογία δείκτη πόνου συντονισμού/στάσης, βαθμολογία δείκτη πόνου συνολικής κατάστασης.
- Κλίμακα μορφασμού για αρουραίους(254) και ποντίκια(255) για την εκτίμηση του πόνου.

Κυτταρική καλλιέργεια και δημιουργία μοντέλου όγκου

Σε αυτή τη μελέτη, χρησιμοποιήσαμε κύτταρα λειομυοσάρκωματος που απομονώθηκαν από όγκους που ιστολογικά ταυτοποιήθηκαν ως λειομυοσάρκωμα σε αρουραίους Wistar και αποθηκεύτηκαν σε υγρό άζωτο μέχρι τη χρήση.

Πραγματοποιήθηκε υποδόρια εμφύτευση με ένεση 5×10^6 κυττάρων σε πέντε πειραματόζωα αρουραίους. Τα κύτταρα εναιωρήθηκαν σε αλατούχο ρυθμιστικό διάλυμα φωσφορικών τελικού όγκου 200 μl και εγχύθηκαν χωρίς αναισθησία. Η υποδόρια ένεση έγινε ραχιαία στην περιοχή της σπονδυλικής στήλης. Ελήφθησαν βιοψίες μυών από τα πόδια, όπως περιγράφηκε παραπάνω στους υγιείς αρουραίους.

Συλλογή ιστών και ιστολογία

Το μόνο μας μέσο ανίχνευσης όγκου ήταν η ψηλάφηση. Σε πιλοτικά πειράματα έχουμε σημειώσει ότι, για αυτό το μοντέλο, ο όγκος αρχίζει να ψηλαφάται περίπου την 40ή ημέρα μετά την ένεση των καρκινικών κυττάρων (Ημέρα 0). Ως εκ τούτου, θεωρήσαμε την 30η ημέρα ως το κατάλληλο χρονικό σημείο για την πρώτη βιοψία μυών (πρώιμα στάδια ανάπτυξης καρκίνου) και την 40η ημέρα ως το χρονικό σημείο για τη δεύτερη βιοψία μυών (διαπιστωμένη ανάπτυξη καρκίνου). Μετά από αυτό, ο όγκος υφίσταται ταχεία ορατή ανάπτυξη που οδηγεί στη ανάγκη για ευθανασία έως την 47η ημέρα. Η ευθανασία πραγματοποιήθηκε με εισπνοή CO₂ και συλλέχθηκε ένα τελικό (τρίτο) δείγμα μυός. Οι βιοψίες μυών πραγματοποιήθηκαν όπως περιγράφεται στο πρωτόκολλο αξιολόγησης και τα δείγματα που συλλέχθηκαν από τους υγιείς αρουραίους χρησιμοποιήθηκαν ως μάρτυρες.

Επεξεργασία μυϊκής βιοψίας

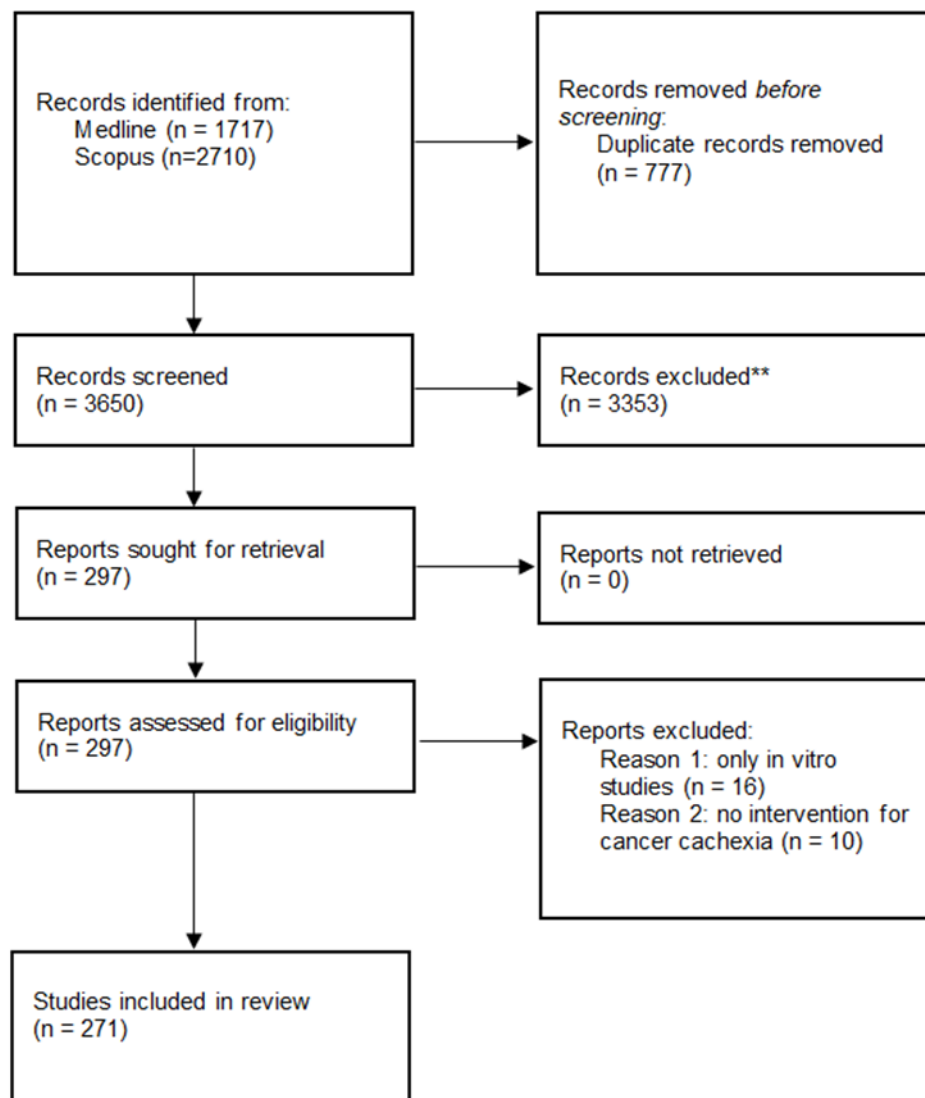
Μετά τη χειρουργική επέμβαση, ο μυϊκός ιστός τοποθετήθηκε σε βάση ιστού και ευθυγραμμίστηκε προσεκτικά για να εξασφαλιστεί η εγκάρσια τομή στον μικροτόμο. Στη συνέχεια, επωάστηκε για 15 δευτερόλεπτα σε 3,5-διμεθυλ-βουτάνιο που είχε προκαταψυχθεί σε υγρό άζωτο. Κατόπιν αυτού, ο ιστός τοποθετήθηκε αμέσως σε βαθιά κατάψυξη στους -80°C, όπου οι βιοψίες μυών διατηρήθηκαν μέχρι τη διαδικασία τομής. Τομές με πάχος 8 μm κόπηκαν με χρήση μικροτόμου κατάψυξης σε θερμοκρασία -20°C. Αυτές οι τομές στη συνέχεια υποβλήθηκαν σε τυπική ιστολογική χρώση, συμπεριλαμβανομένης της χρώσης με αιματοξυλίνη και ηωσίνη, καθώς και σε τροποποιημένη χρώση τριχρωμίου Gomori. Επιπλέον, πραγματοποιήθηκε ανοσοϊστοχημεία χρησιμοποιώντας αντισώματα που στοχεύουν τη βαριά αλυσίδα μυοσίνης γρήγορη, αργή, νεογνική και μείζον σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας. Η αξιολόγηση των βιοψιών πραγματοποιήθηκε με τη χρήση μικροσκοπίου φωτός από δύο έμπειρους και ανεξάρτητους ερευνητές.

4.3 Αποτελέσματα

4.3.1 Συστηματική Ανασκόπηση

Το διάγραμμα ροής απεικονίζεται στην **Εικόνα 4.1**. Συνολικά 3650 άρθρα εξετάστηκαν με τη μορφή τίτλου και περίληψης, μετά την αφαίρεση των αποτελεσμάτων που δημιουργήθηκαν από τις αναζητήσεις βάσεων δεδομένων Medline (n=1717) και Scopus (n=2710). Μετά την αρχική προβολή τίτλου-περίληψης, ανακτήθηκαν συνολικά 297 άρθρα για αξιολόγηση πλήρους κειμένου. Τέλος, 271 άρθρα θεωρήθηκαν κατάλληλα για τη μελέτη μας.

Από αυτές, 176 μελέτες αφορούσαν φαρμακευτικές παρεμβάσεις με 100 αντίστοιχους στόχους (**Εικόνα 4.2**), 58 μελέτες αφορούσαν διατροφικές παρεμβάσεις με 60 αντίστοιχους στόχους (**Εικόνα 4.3**) και 37 μελέτες αφορούσαν παρεμβάσεις άσκησης με 60 αντίστοιχους στόχους (**Εικόνα 4.4**). Παρουσιάζουμε επίσης τις παρεμβάσεις που έδειξαν θετικά αποτελέσματα σε ζωικά μοντέλα οργανωμένα ανά στοχευμένα μονοπάτια τα τελευταία δέκα χρόνια (**Πίνακας 4.1**).



Εικόνα 4.1: Διάγραμμα ροής της μελέτης

Pharmaceutical Interventions (n=176 studies)			
↓ UPS pathway	↓ PTHLH	↓ Activin A	↓ BRD4 protein
↓ Autophagy	↓ Hsp70/90	↓ FBXO-40	↑ Androgen receptor
↓ p97-Nploc4	↓ CD8+ T cells	↓ TRAF-6	↓ MEK1/2
↓ STAT3	↓ Rab27b	↓ PTHLH	↓ HIF-1α
↓ MuRF1	↑ Ghrelin receptor	↓ TLR4/NF-κB	↓ MEK/ERK
↓ Atrogin-1	↓ TGF-β/SMAD	↑ p38 MAPK	↓ Lipolysis
↓ FOXO1	↓ IL-6	↑ mTOR	↓ AMPK
↓ MSTN	↓ Bnip-3	↓ HIF-1a	↓ MCP-1
↓ ROS	↓ IL-1	↓ CREB-miR-373-PHLPP2-Akt	↓ TWEAK
↑ Mitochondria	↓ Socs3	↑ mTORC1	↓ Leukemia inhibitory factor
↓ TGF-β/Smad2	↓ PARP-1/2	↑ Protein synthesis	↑ SREBP-1
↓ HSP90/STAT3/FOXO1	↑ LPAR/ Gαi2	↑ NAD	↓ RAS
↓ TNF-α	↓ Pax-7	↓ ACVR2B	↓ xanthine oxidase
↓ NF-κB	↓ STAT3	↑ Leptin	↑ PPAR-γ
↓ IFN-γ	↓ IL6/STAT3	↓ P selectin	↑ PPAR-α
↑ Neuropeptide Y	↑ PI3K	↑ MyoD	↑ C/EBP-α
↑ Akt	↓ TGF-β1	↑ MAFbx	↓ VEGF
↑ IGF-1	↓ EGFR	↑ ketone body oxidation	↑ GLP-1
↓ GSK-3β	↓ PTHrP	↑ 5-HT1A	↓ Mineralocorticoid receptor
↓ p38/ MAPK	↓ MAPK/ERK	↑ Adiponectin	↑ Insulin sensitivity
↓ TCF4-TWIST1	↓ PERP	↓ FBX032	↓ GDF15-GFRAL
↓ TGF-β1	↓ FOXO3	↑ Akt/mTOR	↓ Oxidative stress
↓ Ly6G+ cells	↑ Myogenin	↑ PI3K/AKT/mTOR	↑ MyHC
↓ MSTN	↓ IL-20	↑ Akt/mTOR/FoxO3α	↓ Pax-7
↑ STAT3/PKM2	↓ IL-6/AMPK/FoxO3	↓ Jak2/STAT3	↓ Ras/Raf/MEK/ERK

Εικόνα 4.2: Στόχοι φαρμακευτικών παρεμβάσεων για την καρκινική καχεξία. Τα δεδομένα προέρχονται από 176 μελέτες για φαρμακευτικές παρεμβάσεις. Τα πάνω και τα κάτω βέλη δείχνουν ανοδική ρύθμιση/ενεργοποίηση και καθοδική ρύθμιση/αναστολή, αντίστοιχα

Nutritional/Supplement Interventions (n=58 studies)		
↓ Lipolysis	↓ MuRF-1	↑ STAT-3
↑ Protein synthesis	↑ Akt/FOXO3/Atrogin-1	↑ STAT-6
↓ Hepatic gluconeogenesis	↑ p70S6K	↓ NF-κB
↑ Glycolysis	↑ Insulin sensitivity	↓ RPS10
↑ Mitochondria	↑ PGC-1α	↓ miR-135b
↑ Gut microbiota	↑ AKT	↓ Angiopoietins-Tie2
↑ Sirtuin-1	↑ Antioxidant	↑ IL-4
↓ NF-κB/p50	↓ T helper cells	↑ IL-10
↓ FOXO3	↑ MLC1	↑ Glucarate
↓ cAMP/PKA/CREB	↑ mTOR	↓ GLP-1
↓ IL-6	↑ Pyruvate synthesis	↓ PYY
↓ TNF-α	↑ Acetyl-CoA synthesis	↓ MCP-1
↓ MSTN	↓ UCP1	↓ Homocysteine
↓ Ubiquitin proteasome system	↑ AMPK	↓ COX-2
↓ Autophagic lysosomal system	↓ NF-κB/MuRF-1	↓ IL-6/STAT3
↓ Atrogin	↓ AMPK/HSL	↓ ATGL
↑ Myogenin	↓ JAK/STAT3	↓ CGI-58
↑ NF-κB/UPS axis	↓ FoxO	↓ RAG
↓ PI3K/Akt/mTOR	↑ Liver function	↑ 4-EBP1
↓ IL-6/JAK2/STAT3	↑ JNK	↓ E3 ligases

Εικόνα 4.3: Στόχοι διατροφικών παρεμβάσεων για την καρκινική καχεξία. Τα δεδομένα προέρχονται από 58 μελέτες σχετικά με παρεμβάσεις διατροφής/συμπληρώματος. Τα πάνω και τα κάτω βέλη δείχνουν ανοδική ρύθμιση/ενεργοποίηση και καθοδική ρύθμιση/αναστολή, αντίστοιχα.

Physical activity Interventions (n=37 studies)

↑ Akt/mTORC1	↑ mTOR	↓ GSH
↓ STAT3	↑ p70S6 kinase	↑ Glut4
↓ IL-6	↑ 4EBP-1	↑ IL-10
↓ Oxidative stress	↓ AMPK	↑ IL-1a
↓ UPS	↑ Akt/mTOR	↑ Ghrelin
↓ Autophagy	↓ IL-6/gp130	↓ Leptin
↓ AMPK	↓ ACC	↑ IL-10/TNF-α ratio
↓ FOXO3a	↑ mTORC1	↑ IL-15
↑ MFN-1	↓ Proteolysis	↑ IGF-I
↑ DRP-1	↓ TGF-β1	↑ Myogenin
↑ Mitochondria	↑ BNIP3	↓ Pax7
↑ Protein synthesis	↑ PGC1α/musclin/Npr3	↑ 4EBP-1
↑ Adiponectin	↓ ROS	↑ PGC-1α
↑ Akt	↓ Vimentin	↓ Atrogin-1
↑ Vascular endothelial cells	↓ TWEAK/NF-kB	↓ TWEAK
↑ Adipogenic progenitors	↑ Nrf2	↓ TRAF6
↓ NF-κB	↑ Keap1	↓ TAG
↑ Insulin sensitivity	↓ Mitophagy	↓ Autophagy
↓ HIF-1	↓ FOXO1/UPS	↑ COPS2
↓ Murf-1	↑ mTORC1	↓ caspase-3

Εικόνα 4.4: Στόχοι παρεμβάσεων φυσικής δραστηριότητας για καρκινική καχεξία. Τα δεδομένα προέρχονται από 37 μελέτες σχετικά με παρεμβάσεις άσκησης. Τα πάνω και τα κάτω βέλη δείχνουν ανοδική ρύθμιση/ενεργοποίηση και καθοδική ρύθμιση/αναστολή, αντίστοιχα.

Πίνακας 4.1: Οι παρεμβάσεις με τους πιο συχνούς αντίστοιχους στόχους της καρκινικής καχεξίας τη τελευταία δεκαετία

Targets	List of Interventions
Ubiquitin proteasome system	Disulfiram, adalimumab, anti-RANKL antibodies, zoledronic acid, 2-deoxy-D-glucose, Ghrelin, GHSR-1a, rucaparib, Nilotinib, Myomed-205 and -946, Pantoprazole, jianpijiedu (MJPJD), Bortezomib, Erythropoietin, Aliskiren, carfilzomib and z-VAD-fmk, leucine & Ca-β-hydroxy-β-methylbutyrate, bortezomib, MG132 proteasome inhibitor, Curcumin, Creatine, Leucine-rich diet, Resistance training
Autophagy	Ghrelin, GHSR-1a, rucaparib, Nilotinib, Withaferin A, TLR7/8 agonist R848, Myomed-205 and -946, Aliskiren, Megestrol acetate, Creatine, Resistance training, Aerobic running, Moderate exercise training (mild intensity aerobic exercise-increased resistance)
MuRF1	Ginsenoside Rd, Saikosaponin D, alvespimycin, Δ9-tetrahydrocannabinol, EXT418, MAOI (harmine-hydrochloride), Gintonin, MDP, Follistatin mRNA encapsulated in lipid nanoparticles, HMGB1 (glycyrrhizin), 17β-estradiol, Clodronate liposome, Cryptotanshinone, sActRIIB/Fc, Lithium chloride, Matrine (alkaloid), Calpain inhibitors, jianpijiedu (MJPJD), Baoyuan (BYJD) decoction, AR-42, MG132 proteasome inhibitor, Parthenolide, Quercetin, Coix seed oil
Atrogin-1	Ginsenoside Rd, Saikosaponin D, alvespimycin, Δ9-tetrahydrocannabinol, EXT418, Gintonin, MDP, Follistatin mRNA encapsulated in lipid nanoparticles, HMGB1, Clodronate liposome, Cryptotanshinone, AG and UnAG, sActRIIB/Fc, Lithium chloride, Calpain inhibitors, jianpijiedu (MJPJD), Valproic acid, Baoyuan (BYJD) decoction, AR-42, Acylated and unacylated ghrelin, Quercetin, L-carnitine, Leucine-rich diet, mild exercise training and EPO administration, endurance training
STAT3	Ginsenoside Rd, Saikosaponin D, Cryptotanshinone, , adalimumab, Atractylenolide I, Alantolactone, 2-deoxy-D-glucose, Clodronate, liposome, AR-42 plus SARM co-administration, ACVR2B, Leucine-rich diet, Resistance training, Eccentric contractions
ROS	Ginsenoside Rd, Gintonin, Baoyuan Jiedu decoction, Clodronate liposome, Myomed-205 and -946, Formoterol, Aliskiren, Febuxostat, Aerobic training, Moderate exercise training (mild intensity aerobic exercise-likely increased resistance), Resistance exercise training (RET) prior tumor implantation
Mitochondria	Ginsenoside Rd, MitoQ, Ghrelin and GHSR-1a, Baoyuan Jiedu decoction, iNOS inhibitor, 17β-estradiol, ACVR2B/Fc, SS-31, Myomed-205 and -946, Trimetazidine (TMZ), Vector plasmid for Mfn2 overexpression, B-Carotene, Curcumin, Naringenin (flavonoid) diet, Iron, Eccentric contractions, Aerobic exercise
TNF-α	anti-GDF15 antibody, Gintonin, adalimumab, Alantolactone, HMGB1, Butanolic fraction of V. tucanorum, , iNOS inhibitor, olaparib, AG and UnAG, Withaferin A, jianpijiedu (MJPJD), Pterocarpanquinone LQB-118 hybrid, infliximab, MG132, Parthenolide, Coix seed oil, Aerobic interval training and selenium nanoparticles treatment, high-intense Resistance exercise
NF-κB	anti-GDF15 antibody, Gintonin, adalimumab, anti-RANKL antibodies, zoledronic acid, Alantolactone, HMGB1, Withaferin A, MT-102, Bortezomib, Pterocarpanquinone LQB-118 hybrid, Baicalin (flavonoid), sulfasalazine, Compound A, Resveratrol, Curcumin, carnosol, Coix seed oil, Ajoene garlic extract, Morin (3,5,7,2',4'-pentahydroxyflavone) – flavonoid, endurance training
Akt	ARA 284, adalimumab, S-oxprenolol, Fuzheng Xiaoi Decoction 1, AG and UnAG, MT-102, Matrine (alkaloid), Selumetinib, L-carnitine, carnosol, Morin (3,5,7,2',4'-pentahydroxyflavone) – flavonoid, Aerobic exercise training
IL-6	EXT418, adalimumab, MDP, Atractylenolide I, Alantolactone, HMGB1, Butanolic fraction of V. tucanorum, , iNOS inhibitor, Clodronate, liposome, Withaferin A, Histone deacetylase inhibitor (HDACi) AR-42 plus SARM co-administration, Selumetinib, jianpijiedu (MJPJD), Sipjeondaebotang (SJDBT), AR-42, Tocilizumab (MR16-1 rodent analog), MG132, Naringenin (flavonoid) diet, Arctii Fructus, Coix seed oil, Resistance training, Aerobic training
mTOR	Fuzheng Xiaoi Decoction 1 (FZXAD1), iNOS inhibitor, MT-102, Matrine (alkaloid), ACVR2B, Selumetinib, Acylated and unacylated ghrelin, Leucine-rich diet, Aerobic exercise, High-frequency electric stimulation on Tibialis anterior muscle
Protein synthesis	Pyrrolidine dithiocarbamate, iNOS inhibitor, ACVR2B/Fc, soluble myostatin receptor

	ActRIIB (sActRIIB), Formoterol, L-carnitine, Ajoene garlic extract, Eccentric contractions
FOXO3	Acylated and unacylated ghrelin, Matrine (alkaloid), pan-(BET)-BRD4 protein inhibitor (+)-JQ1, Resveratrol, Curcumin, L-carnitine, Aerobic exercise
RAS	Combination of carfilzomib(CFZ) and z-VAD-fmk, Perindopril (ACE-inhibitor), MEK162 / buparlisib(PI3K/Akt inhibitor), Aliskiren (renin inhibitor)
Ghrelin receptor	Anamorelin, ActRIIB-Fc, Z-505 hydrochloride (Z-505), HM01, synthetic Anamorelin HCl (ANAM), Ghrelin
Lipolysis	Insulin and glutamine dipeptide, Atractylenolide I, erythropoietin, B-Carotene, Piceatannol, EPA-enriched phospholipids (EPA-PL)
IL-1	MAOI (harmine-hydrochloride), iNOS inhibitor, Clodronate liposome, jianpijiedu (MJPJD), Aerobic training
MSTN	Ginsenoside Rd, alvespimycin, ARA 284, Gintonin, Peptide-2, sActRIIB/Fc, Curcumin
Myogenin	Trimetazidine, sulfasalazine, bortezomib, MAPK inhibitors (U0126), Curcumin, 30% caloric restriction , Vitamin D, resistance training
FOXO1	Follistatin mRNA encapsulated in lipid nanoparticles, TLR7/8 agonist R848, MT-102, AR-42
TGF- β 1	SB505124, Anti- TGF- β antibody 1D11.16.8, Aerobic exercise training
PPAR- γ	Pioglitazone, L-carnitine, etomoxir, GW9662, Rosiglitazone, imidapril alone
TGF- β /Smad2	MID-35 (myostatin inhibitory D-peptide-35), Anamorelin, ActRIIB-Fc , Adalimumab
IFN- γ	anti-GDF15 antibody, Withaferin A
Sirt1/AMPK	Atractylodin, 17 β -estradiol
p38/ MAPK	ARA 284 (EPO derived peptide), Omeprazol
CD8+ T cells	Δ 9-tetrahydrocannabinol, TLR7/8 agonist R848
PARP-1/2	Rucaparib. Olaparib
IL6/STAT3	Histone deacetylase inhibitor (HDACi) AR-42 + SARM co-administration, Adalimumab, Alantolactone, Quercetin
PI3K	Adalimumab, MT-102 (β -adrenergic receptor action), MEK162 / buparlisib
EGFR	erlotinib
MAPK/ERK	Erlotinib, Fuzheng Xiaoi Decoction 1 (FZXAD1) (mixture of traditional chinese medicines), MAPK (U0126) inhibitor
Glycolysis	Amiloride,Atractylenolide I, 2-deoxy-D-glucose
Ketone body oxidation	Amiloride, 2-deoxy-D-glucose
p38 MAPK	p38a MAPK inhibitors, Nilotinib, Trimetazidine (TMZ)
mTORC1	17 β -estradiol, Aerobic exercise training, Eccentric contractions
MyoD	Withaferin A, Trimetazidine (TMZ)
IL-6/AMPK/FoxO3	pan-(BET)-BRD4 protein inhibitor (+)-JQ1, Acylated (AG) and unacylated (UnAG) ghrelin
JAK2/STAT3	pantoprazole (orally), Jak2 inhibitor AG490, Ajoene garlic extract
MEK/ERK	MEK162 / buparlisib, Selumetinib
AMPK	Ampk-stabilizing peptide (ACIP), Arctii Fructus (AF)
TWEAK	Anti-Fn14 antibodies, Endurance training
Adiponectin	Pioglitazone (PGZ), Aerobic exercise (treadmill running), Progressive aerobic training
GLP-1	Exendin-4, Sipjeondaebotang (SJDBT)

4.3.2 Πειραματικό Μέρος

Πέντε υγιείς αρουραίοι και πέντε υγιή ποντίκια παρακολούθηθηκαν για 15 ημέρες. Την 5η και 10η ημέρα έγιναν βιοψίες μυών στο δεξί και στο αριστερό πόδι, αντίστοιχα. Τα αποτελέσματα συνοψίζονται στον **Πίνακα 4.2**.

Πίνακας 4.2: Αποτελέσματα από την αξιολόγηση σκοπιμότητας και ασφάλειας διαδοχικών μυϊκών βιοψιών με τρία διαφορετικά ερωτηματολόγια σε υγιή υποκείμενα αρουραίων και ποντικών.		
Μεταβλητές	Σύστημα βαθμολόγησης/Είδος μέτρησης	Αξιοσημείωτα σχόλια αξιολόγησης
Ώρα της ημέρας	Κάθε μέτρηση στις 12:00 μ.μ	
Βάρος Σώματος	Μετρημένο σε γραμμάρια	Δεν σημειώθηκε απώλεια βάρους για αρουραίους. Μόνο ένα ποντίκι παρουσίασε απώλεια βάρους πάνω από 10%.
Είναι το βάδισμα φυσιολογικό;	Βαθμολογία=1: Ναι, Βαθμολογία=0,5: Ελαφρώς χαλαρό, Βαθμολογία=0: Όχι	Αρουραίοι: δύο μετά την πρώτη βιοψία και τρεις μετά τη δεύτερη βιοψία (η χωλότητα διήρκεσε μόνο για μία ημέρα) Ποντίκια: Όλοι είχαν ήπια αστάθεια μόνο την ημέρα μετά τις χειρουργικές επεμβάσεις, μόνο στο σημείο της βιοψίας κάθε φορά
Ενδείξεις φαγητού/λήψης υγρών	2 βαθμοί: παρατηρήθηκαν κόπρανα και ούρα, 1 βαθμός: ελάχιστη παραγωγή κοπράνων και/ή ούρων, 0 βαθμοί: χωρίς σημάδια κοπράνων και/ή ούρων	Δεν παρατηρήθηκε καμία αλλαγή στις διατροφικές συνήθειες
• Κατάσταση σώματος και βαθμολογία συμπεριφοράς		
Εμφάνιση	Κανονικό (Βαθμολογία=2): λαμπερά μάτια, λαμπερό περιποιημένο τρίχωμα, όρθια αυτιά, ροζ βλεννογόνοι. Μη φυσιολογικό (Βαθμολογία=1): Απεριποίητο τρίχωμα, θαμπή γούνα. Μη φυσιολογικό (Βαθμολογία=0): καμπούριασμα, λερωμένη γούνα, ξηροφθαλμία	Κανονικό σε όλο το πρωτόκολλο
Φυσική Συμπεριφορά	Κανονικό (Βαθμολογία=3): ενεργός, διαδραστικός στο περιβάλλον, κοιτάζει ψηλά στον παρατηρητή. Κανονικό (Βαθμολογία=2): Ελαφρά μείωση της δραστηριότητας, λιγότερο διαδραστικό, αγνοεί τον παρατηρητή. Μη φυσιολογική (Βαθμολογία=1): έντονη μείωση της δραστηριότητας, απομονωμένο στη γωνία του κλουβιού. Μη φυσιολογικό (Βαθμολογία=0): υπερκινητικός ή ακίνητος	Κανονικό σε όλο το πρωτόκολλο
Προκλητή Συμπεριφορά	Κανονικό (Βαθμολογία=3): απομακρύνεται γρήγορα. Κανονική (Βαθμολογία=2): αργή απομάκρυνση ή υπερβολική απόκριση. Μη φυσιολογικό (Βαθμολογία=1): απομακρύνεται μετά από μια χρονική περίοδο. Μη φυσιολογική (Βαθμολογία=0): δεν κινείται ή αντιδρά με υπερβολικά υπερβολική απόκριση	Κανονικό σε όλο το πρωτόκολλο

Βαθμολογία κατάστασης σώματος	Αδυνατισμένο (Βαθμολογία=1): χωρίς ψηλαφητό λίπος πάνω από την ιερολαγόνια περιοχή, σοβαρά μειωμένη μυϊκή μάζα, με προεξέχοντες σπονδύλους και λαγόνιες κορυφές. Λεπτό (Βαθμολογία=2): λεπτό με εναπόθεση λίπους και μυϊκή μάζα αλλά μικρότερη από αυτή που ψηλαφήθηκε σε ποντίκια με βαθμολογία 3, είχαν επίσης ορατές λαγόνιες ακρολοφίες. Φυσιολογική (Βαθμολογία=3): είχε εύκολα ψηλαφητά επιθέματα λίπους, μειωμένη ευκρίνεια των σπονδυλικών σωμάτων, ψηλαφητές αλλά όχι ορατές λαγόνιες ακρολοφίες και παχιά προεξέχουσα μυϊκή μάζα. Υπερβολικό βάρος (Βαθμολογία=4): δυσκολία στην ψηλάφηση των λαγόνιων ακρολοφιών, δυσκολία στην αξιολόγηση του σπονδυλικού ορισμού και εμφανή επιθέματα λίπους που υπερκαλύπτουν τις μυώδεις περιοχές. Παχύσαρκοι (Βαθμολογία=5): επιθέματα λίπους που επικαλύπτουν τους μυς και τις λαγόνιες ακρολοφίες, αποκρύπτοντας έτσι την παρουσία τους τόσο απτικά όσο και οπτικά και δίνοντας στο γλουτό του ζώου μια στρογγυλεμένη εμφάνιση	Κανονικό σε όλο το πρωτόκολλο
Συνολική βαθμολογία	Βαθμολογία=11-13: υγιής, Βαθμολογία=10: νοσηρότητα, Βαθμολογία<5: εξετάστε την ευθανασία	Βαθμολογία 11-13 σε κάθε πειραματόζωο

• **Δείκτης βαθμολογίας πόνου/ηθόγραμμα**

Βαθμολογία δείκτη πόνου βάσει τριχώματος	Βαθμολογία 0: κανονικό, καλά περιποιημένο, απαλό. Βαθμολογία 1: δεν είναι καλά περιποιημένο Βαθμολογία 2: τραχύ τρίχωμα, βρώμικη εμφάνιση. Βαθμολογία 3: πολύ τραχύ τρίχωμα, τριχόπτωση, βρώμικη εμφάνιση	Κανονικό σε όλο το πρωτόκολλο
Βαθμολογία δείκτη πόνου στα μάτια	Βαθμολογία 0: άνοιγμα/ειδοποίηση; Βαθμολογία 1: βουρκωμένα μάτια. Βαθμολογία 2: κλειστό	Ποντίκια: ήπιο κλείσιμο οφθαλμών μόνο την επόμενη ημέρα από κάθε βιοψία
Συντονισμός/βαθμολογία δείκτη πόνου βάσει στάσης	Βαθμολογία 0: κανονικό; Βαθμολογία 1: περπατά αδέξια ή ελαφρώς καμπουριασμένο, εξακολουθεί να τρέχει ή να κινείται γρήγορα. Βαθμολογία 2: περπατάει καμπουριασμένο, δεν τρέχει, περπατά αργά. Βαθμολογία 3: περπατά αργά με προσπάθεια ή μόνο χτυπώντας στο κλουβί. Βαθμολογία 4: καμπουριασμένο, σκοντάφτει ή πρέπει να τον πιέσουν για να κινηθεί. Βαθμολογία 5: καμπουριασμένο, δεν περπατά ακόμα και όταν τον σπρώχνουν	Κανονικό σε όλο το πρωτόκολλο
Βαθμολογία δείκτη πόνου συνολικής κατάστασης	Βαθμολογία 0: κανονικό; Βαθμολογία 1: τραχιά εμφάνιση αλλά λειτουργεί αρκετά φυσιολογικά. Βαθμολογία 2: ελαφρώς καταθλιπτική, τραχιά εμφάνιση ή ελαφρώς ταραγμένη. Βαθμολογία 3: πολύ τραχύ ή πολύ ταραγμένο	Κανονικό σε όλο το πρωτόκολλο

• **Κλίμακα μορφασμού αρουραίου/ποντικίου**

Σύσφιξη οφθαλμών	Φωτογραφίες σε κλίμακα μορφασμού ποντικίου/ποντικού (Βαθμολογία 0-2) Κλείσιμο του βλεφάρου, Μια ρυτίδα μπορεί να είναι ορατή γύρω από το μάτι	Αρουραίοι: Μέτρια παρούσα διαταραχή μόνο σε ένα πειραματόζωο, μόνο την επόμενη ημέρα της δεύτερης βιοψίας Ποντίκια: Μέτρια παρουσία διαταραχής σε κάθε πειραματόζωο, μόνο την ημέρα μετά από κάθε βιοψία
Διόγκωση μύτης	Φωτογραφίες σε κλίμακα Mouse Grimace (Βαθμολογία 0-2) Διόγκωση στη γέφυρα της μύτης, Κάθετες ρυτίδες στο πλάι της μύτης	Ποντίκια: Μέτρια παρουσία διαταραχής σε κάθε πειραματόζωο, μόνο την ημέρα μετά από κάθε βιοψία
Διόγκωση μάγουλου	Φωτογραφίες σε κλίμακα μορφασμού ποντικίου (Βαθμολογία 0-2) Διόγκωση των μάγουλων Φωτογραφίες Rat Grimace Scale (Βαθμολογία 0-2) Απώλεια καμπυλότητας και επιμήκυνση της γέφυρας της μύτης, Απώλεια καμπυλότητας στα μάγουλα	Αρουραίοι: Μέτρια παρούσα διαταραχή μόνο σε ένα πειραματόζωο, μόνο την επόμενη ημέρα της δεύτερης βιοψίας Ποντίκια: Μέτρια παρουσία διαταραχής σε κάθε πειραματόζωο, μόνο την ημέρα μετά από κάθε βιοψία
Θέση αυτιού	Φωτογραφίες σε κλίμακα Mouse Grimace (Βαθμολογία 0-2) Τα αυτιά περιστρέφονται προς τα έξω ή/και προς τα πίσω, μακριά από το πρόσωπο. Φωτογραφίες σε κλίμακα Rat Grimace (Βαθμολογία 0-2) Τα αυτιά τυλίγονται προς τα μέσα και έχουν γωνία προς τα εμπρός για να σχηματίσουν ένα «μυτερό» σχήμα, η απόσταση μεταξύ των αυτιών αυξάνεται	Ποντίκια: Μέτρια παρουσία διαταραχής σε κάθε πειραματόζωο, μόνο την ημέρα μετά από κάθε βιοψία
Αλλαγή στο μουστάκι	Φωτογραφίες σε κλίμακα Mouse Grimace (Βαθμολογία 0-2) Τα μουστάκια είτε τραβιούνται προς τα πίσω στο μάγουλο, είτε τραβηγμένα προς τα εμπρός για να «σταθούν στο τέλος», τα μουστάκια χάνουν τη φυσική «κάτω» καμπύλη τους Φωτογραφίες σε κλίμακα Rat Grimace (Βαθμολογία 0-2) Τα μουστάκια σκληραίνουν και γωνιάζουν κατά μήκος του προσώπου, τα μουστάκια μπορεί να «συσσωρεύονται», τα μουστάκια χάνουν τη φυσική «κάτω» καμπύλη τους	Ποντίκια: Μέτρια παρουσία διαταραχής σε κάθε πειραματόζωο, μόνο την ημέρα μετά από κάθε βιοψία

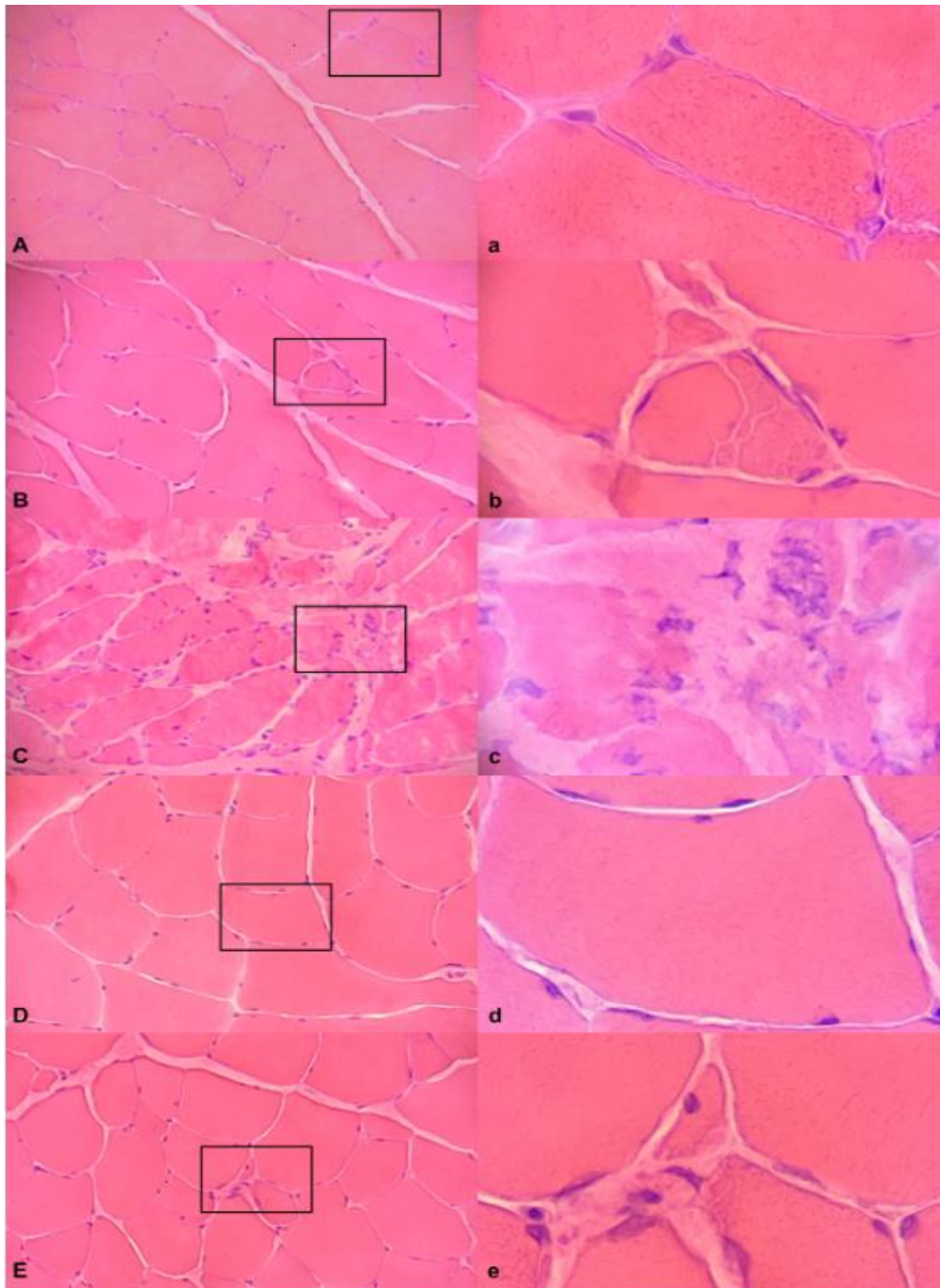
Κανένας από τους αρουραίους δεν εμφάνισε απώλεια βάρους (δοκιμή Kruskal-Wallis, p -value = 0,998) ή αλλαγή των διατροφικών συνηθειών καθ' όλη τη διάρκεια του πρωτοκόλλου. Διατήρησαν υγιή εμφάνιση και διαδραστική συμπεριφορά, καθώς και έντονη κινητικότητα, που δεν επηρεάστηκαν από τα δύο χειρουργεία. Η προσεκτική αξιολόγηση των ενεργειών του προσώπου με βάση την κλίμακα μορφασμού του αρουραίου έδειξε μετρίως παρούσα διαταραχή σε ένα πειραματόζωο, μόνο την ημέρα μετά τη δεύτερη βιοψία. Παρατηρήθηκε ελαφρά

αστάθεια βάδισης σε δύο πειραματόζωα μετά την πρώτη βιοψία και σε τρία μετά τη δεύτερη βιοψία. Αυτή η χωλότητα, η οποία ήταν εμφανής μόνο την 6η και την 11η ημέρα (μόνο τις ημέρες που ακολούθησαν τη βιοψία), εμφανίστηκε στο πλάι της βιοψίας και δεν συνοδεύτηκε από μείωση των αντανακλαστικών ή της κινητικότητας του αρουραίου.

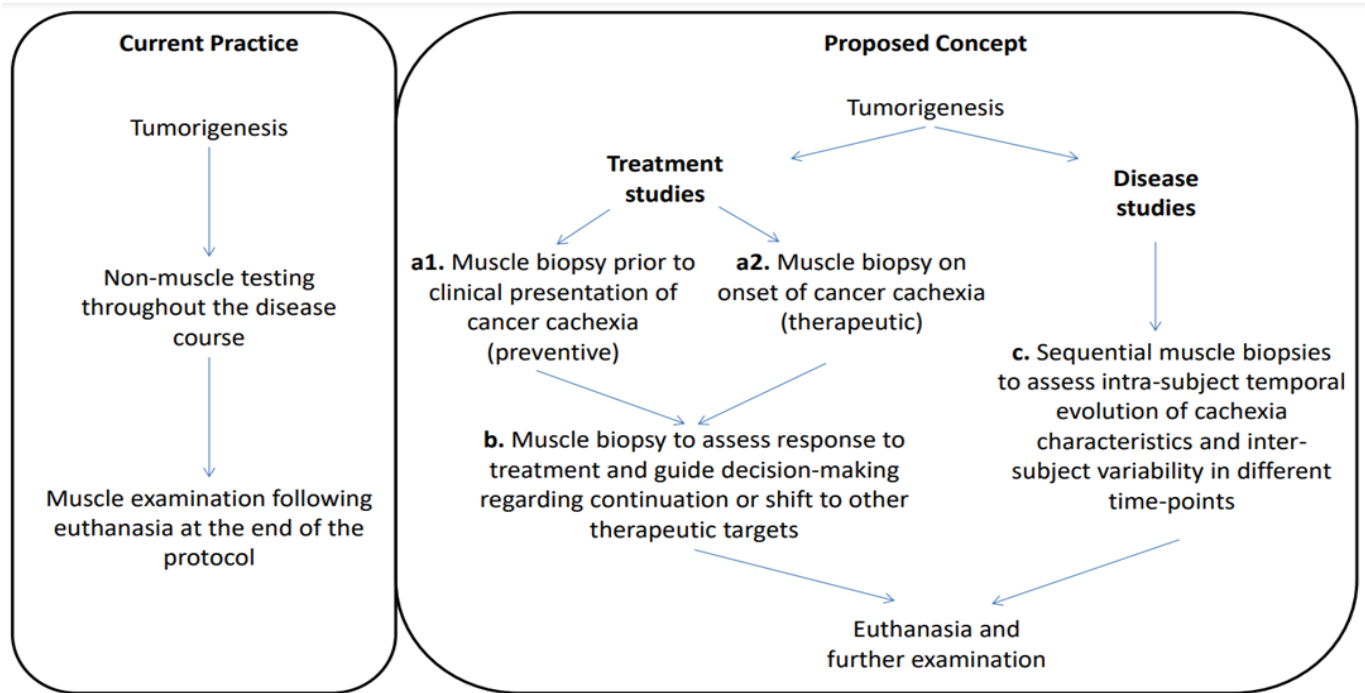
Όσον αφορά τα ποντίκια, πάλι δεν σημειώθηκε απώλεια βάρους (δοκιμή Kruskal-Wallis, p -value = 0,783) ή αλλαγή στις διατροφικές συνήθειες. Μόνο ένα ποντίκι παρουσίασε απώλεια βάρους πάνω από 10%. Τα πειραματόζωα διατήρησαν μια υγιή εμφάνιση και διαδραστική συμπεριφορά με υψηλή κινητικότητα σε κάθε χρονικό σημείο καθ' όλη τη διάρκεια του πρωτοκόλλου. Όλα τα πειραματόζωα αξιολογήθηκαν ότι είχαν χωλότητα σχετιζόμενη με τη χειρουργική επέμβαση και μέτρια παρούσα διαταραχή σύμφωνα με την κλίμακα μορφασμού του ποντικού την 6η και 11η ημέρα της μελέτης. Αυτά τα ευρήματα δεν ανιχνεύθηκαν την 7η και 12η ημέρα.

Για να προσδιοριστεί η σκοπιμότητα του πρωτοκόλλου σε μοντέλα που φέρουν όγκο, σε πέντε αρουραίους εγχύθηκαν καρκινικά κύτταρα (Ημέρα 0). Πραγματοποιήθηκαν βιοψίες μυών την 30η και 40η ημέρα. Όλα τα πειραματόζωα είχαν ψηλαφητούς όγκους την 43η ημέρα. Πραγματοποιήθηκε ευθανασία την 47η ημέρα και λήφθηκε τελική βιοψία μυός. Σε πλήρη συμφωνία με τα αποτελέσματα της αξιολόγησης σκοπιμότητας, μόνο δύο αρουραίοι παρουσίασαν ελαφρά χωλότητα αμέσως μετά τη χειρουργική επέμβαση που διήρκεσε για μία ημέρα, χωρίς περαιτέρω λειτουργικούς περιορισμούς που σχετίζονται με τη χειρουργική επέμβαση. Όλοι οι αρουραίοι εμφάνισαν προοδευτικά μια πιο εύθραυστη συμπεριφορά, καθώς και μυϊκή απώλεια με κλινική εξέταση με ψηλάφηση. Οι αρουραίοι που φέρουν όγκο δεν εμφάνισαν σημαντικές αλλαγές βάρους παρά τη μείωση της μυϊκής απώλειας, λόγω της ταχείας αύξησης του μεγέθους του όγκου που παρατηρήθηκε σε όλες τις περιπτώσεις.

Η μικροσκοπική αξιολόγηση των μυϊκών βιοψιών έδειξε ετερογένεια μεταξύ των ευρημάτων σε διαφορετικά πειραματόζωα και σε διαφορετικά χρονικά σημεία. Η μυϊκή ατροφία, η οποία είναι τυπικό χαρακτηριστικό της καχεξίας, ήταν παρούσα σε πειραματόζωα με ποικίλη ένταση και χρόνο έναρξης. Η **Εικόνα 4.5** παρουσιάζει τα πιο αξιοσημείωτα ευρήματα. Ένα πειραματόζωο στο οποίο έγινε ένεση με φυσιολογικό ορό χρησίμευσε ως σημείο αναφοράς για τη διευκόλυνση των συγκρίσεων (**Εικόνα 4.5a**). Μία περίπτωση παρουσίασε ήπια ατροφία των μυϊκών ινών κατά τη στιγμή της πρώτης βιοψίας (**Εικόνα 4.5b**), χωρίς καμία ένδειξη καχεξίας από την κλινική εξέταση, και η ατροφία έγινε ακόμη πιο εμφανής στις διαδοχικές βιοψίες. Αυτή η περίπτωση δείχνει πώς τα ευρήματα της μυϊκής βιοψίας μπορούν να προηγηθούν της κλινικής εκδήλωσης της νόσου. Ένα διαφορετικό υποκείμενο, πάλι στο σημείο της πρώτης βιοψίας, παρουσίασε σημαντική ατροφία των μυϊκών ινών συνοδευόμενη από λευκοκυτταρική διήθηση (**Εικόνα 4.5c**), υπογραμμίζοντας τις διαφορές σε σύγκριση με το **Εικόνα 4.5b** και υποστηρίζοντας την παρουσία μεταξύ υποκειμένων ετερογένειας της μυϊκής συμμετοχής στο ίδια χρονικά σημεία. Τέλος, ένα άλλο υποκείμενο, τη στιγμή της πρώτης βιοψίας δεν παρουσίασε αξιοσημείωτα ευρήματα (**Εικόνα 4.5d**), ενώ στη δεύτερη διαδοχική βιοψία του παρατηρήθηκε ήπια ατροφία (**Εικόνα 4.5e**), που υποστηρίζει την παρουσία χρονολογικής εξέλιξης της μυϊκής νόσου και τονίζει την ανάγκη για συνεχή παρακολούθηση.



Εικόνα 4.5: Τομές μυϊκής βιοψίας χρωματισμένες με αιματοξυλίνη & ηωσίνη. Οι εικόνες της αριστερής πλευράς (Α έως Ε) απεικονίζουν τομές βιοψίας μυών βαμμένες με αιματοξυλίνη και ηωσίνη. Αντίστοιχες περιοχές ενδιαφέροντος μεγεθύνονται στις φωτογραφίες της δεξιάς πλευράς (α έως ε, αντίστοιχα). Α. Περίπτωση αναφοράς (με ένεση με φυσιολογικό ορό): Δεν υπάρχουν ενδείξεις μυϊκής ατροφίας ή λευκοκυτταρικής διήθησης. Β. Περίπτωση με Ήπια Ατροφία Μυϊκών Ινών (30 ημέρες μετά την ένεση των καρκινικών κυττάρων). Γ. Περίπτωση με Σημαντική Ατροφία Μυϊκών Ινών και Λευκοκυτταρική Διήθηση (30 ημέρες μετά την ένεση των καρκινικών κυττάρων). Δ. Περίπτωση χωρίς Μυϊκή Ατροφία ή Λευκοκυτταρική Διήθηση (30 ημέρες μετά την ένεση των καρκινικών κυττάρων). Ε. Η ίδια περίπτωση όπως στο (Δ) με Ήπια Μυϊκή Ατροφία (40 ημέρες μετά την ένεση των καρκινικών κυττάρων).



Εικόνα 4.6: Οι δυνατότητες της προτεινόμενης ιδέας σε σύγκριση με την καθιερωμένη πρακτική

Στην **Εικόνα 4.6** απεικονίζονται οι συλλογικές δυνατότητες της προτεινόμενης ιδέας σε σύγκριση με την τρέχουσα ερευνητική πρακτική για την καχεξία. Έχουμε αποδείξει ότι η έκφραση της καρκινικής καχεξίας ποικίλλει μεταξύ των ατόμων και σε διαφορετικά χρονικά σημεία (**Εικόνα 4.5**). Οι διαδοχικές μυϊκές βιοψίες σε όλη την πορεία της νόσου θα μπορούσαν να χρησιμεύσουν ως πολλά υποσχόμενος και αξιόπιστος βιοδείκτης για την παρακολούθηση της νόσου και την καθοδήγηση της εξατομικευμένης θεραπείας με βάση τα ευρήματα της βιοψίας. Για πρωτόκολλα που μελετούν θεραπευτικές παρεμβάσεις: α1) οι πρώιμες βιοψίες μυών μπορούν να ανιχνεύσουν την καχεξία στο πρώιμο μεταγραφικό/μοριακό και κυτταρικό της επίπεδο, πριν από την κλινική της εκδήλωση, διευκολύνοντας την έναρξη στοχευμένης θεραπείας για την πρόληψη της εξέλιξης της νόσου. α2) σε υπαρκτό καρκίνο, η βιοψία μυών μπορεί να καθοδηγήσει εξατομικευμένη θεραπεία με συγκεκριμένο στόχο, ανακουφίζοντας το μειονέκτημα της «τυφλής» στόχευσης πιθανώς υπεύθυνων οδών. β) οι βιοψίες μυών μετά την έναρξη της θεραπείας μπορούν να αξιολογήσουν την ανταπόκριση στη συγκεκριμένη θεραπεία και να καθοδηγήσουν τη λήψη αποφάσεων είτε προς τη συνέχιση είτε τη μετάβαση σε άλλο στόχο. Για μελέτες που στοχεύουν στη χαρτογράφηση των χαρακτηριστικών της καχεξίας σε διάφορους όγκους, οι διαδοχικές βιοψίες μυών μπορούν: γ) να παρέχουν πληροφορίες για τις μοριακές και κυτταρικές αλλαγές που συμβαίνουν στον μυϊκό ιστό κατά τη διάρκεια της νόσου. να αξιολογήσει την εξέλιξη της καρκινικής καχεξίας σε κάθε μεμονωμένο υποκείμενο (διαχρονική εξέλιξη εντός του υποκειμένου), καθώς και να τονίσει πιθανές διαφορές μεταξύ των υποκειμένων (μεταβλητότητα μεταξύ των υποκειμένων). να εντοπίσουν πιθανούς βιοδείκτες που σχετίζονται με την εμφάνιση και την εξέλιξη της καρκινικής καχεξίας.

4.4 Συζήτηση

Σε αυτή τη μελέτη, εισαγάγαμε την έννοια των διαδοχικών μυϊκών βιοψιών, αξιολογήσαμε τη σκοπιμότητά της και παρουσιάσαμε πολλά υποσχόμενα αρχικά αποτελέσματα που την υποστηρίζουν. Παρά την πληθώρα στόχων και παρεμβάσεων στην έρευνα για την καχεξία που αναδείξαμε με τη συστηματική μας ανασκόπηση, η αντανάκλασή τους στο κλινικό πλαίσιο της θεραπείας της καχεξίας ήταν αμελητέα(61). Δεν υπάρχει έλλειψη μέσων, αλλά η πραγματική πρόκληση έγκειται στο τι πρέπει να στοχεύσετε και πότε πρέπει να γίνει. Τα αρχικά μας αποτελέσματα καταδεικνύουν την ετερογένεια της εκδήλωσης καρκινικής καχεξίας σε όλη τη διάρκεια της νόσου. Το όφελος του διαδοχικού ελέγχου είναι η αξιολόγηση της μεταβλητότητας εντός και μεταξύ ατόμων σε διαφορετικά χρονικά σημεία της νόσου. Αυτή η γνώση μπορεί δυνητικά να διευκολύνει τη σε βάθος κατανόηση των ετερογενών υποκειμένων μηχανισμών της καχεξίας κατά τη διάρκεια διαφορετικών σταδίων ανάπτυξης, καθώς και να καθοδηγήσει τη λήψη αποφάσεων με γνώμονα το κάθε ξεχωριστό άτομο. Έτσι, προτείνουμε τις διαδοχικές βιοψίες ως εργαλείο για τη μελέτη της καρκινικής καχεξίας, καθώς και για την καθοδήγηση και παρακολούθηση της θεραπείας, διευκολύνοντας την παροχή της με εξατομικευμένο και έγκαιρο τρόπο.

Η έρευνα για τη θεραπεία της καχεξίας σε προκλινικά μοντέλα έχει αυξηθεί εκθετικά την τελευταία δεκαετία, αποτελούμενη από φαρμακευτικές, διατροφικές παρεμβάσεις και σωματική δραστηριότητα. Παρόλο που ο μυς είναι ο πρωταρχικός ιστός που ενδιαφέρει αυτές τις θεραπευτικές παρεμβάσεις, δοκιμάζεται μόνο μία φορά μετά τον τερματισμό του πειράματος στη βιβλιογραφία. Ωστόσο, αυτό το καθιερωμένο πλαίσιο μπορεί να περιέχει περιορισμούς, καθώς η δυναμική εξέλιξη του όγκου θα μπορούσε επίσης να συνεπάγεται συνεχή μεταμόρφωση του χαρακτήρα της καχεξίας. Στις αρχές της δεκαετίας του 2000, υπογραμμίστηκαν δύο οδοί για την καχεξία, που χαρακτηρίζονται από μείωση της μεταγραφής της βαριάς αλυσίδας μυοσίνης που προέρχεται από τον TNF- α ή από αύξηση της ουβικιτίνης της μυοσίνης που αποδίδεται στην IL-6(256). Αυτή η γνώση θα μπορούσε να είχε μεταφραστεί σε τρία ξεχωριστά συμπεράσματα εκείνη τη περίοδο, είτε υπάρχει μόνο ένα μονοπάτι σε κάθε πειραματικό μοντέλο καχεξίας είτε και τα δύο μονοπάτια μπορούν να υπάρχουν με ένα να είναι πιο κυρίαρχο σε κάθε διαφορετικό μοντέλο ή ακόμα πιο ενδιαφέρον μπορεί να υπάρχουν και τα δύο μονοπάτια, αλλά να εναλλάσσονται σε όλη την πορεία της νόσου.

Για να προσθέσουμε σε αυτή τη διαδικασία σκέψης, οι θεραπευτικές παρεμβάσεις έχουν αποδειχθεί ότι παράγουν διαφορετικά αποτελέσματα ανάλογα με το χρονικό σημείο χορήγησης(249, 257). Ενώ το γεγονός αυτό συνάδει με τη γενική αντίληψη σχετικά με την πρόληψη και την καταπολέμηση της νόσου στα αρχικά της στάδια(258), υποδηλώνει επίσης ότι η απώλεια της αποτελεσματικότητας της θεραπείας θα μπορούσε να αποδοθεί στη διαφοροποίηση των ρυθμιστικών διαδικασιών σε όλη την πορεία της καρκινικής καχεξίας. Επί του παρόντος, στις κλινικές κατευθυντήριες γραμμές για την καρκινική καχεξία, δεν μπορούν να συστηθούν φαρμακευτικές παρεμβάσεις, καθώς τα αποτελέσματα από τις δοκιμές είναι σπάνια (61). Μέσω αυτής της εργασίας, προτείνουμε ότι η αξιοποίηση διαδοχικών μυϊκών βιοψιών σε πειραματικά μοντέλα, καθώς και πιθανή μελλοντική εισαγωγή στην κλινική, θα μπορούσε να έχει διπλό όφελος για τα πρωτόκολλα θεραπείας καχεξίας καρκίνου, συμβάλλοντας στην περαιτέρω εξέλιξη αυτού του ερευνητικού πεδίου. Πρώτον, η αρχική βιοψία μυός μπορεί να οδηγήσει στην απόφαση θεραπείας για την καρκινική καχεξία. Δεύτερον, οι διαδοχικές βιοψίες επιτρέπουν τη συνεχή παρακολούθηση της

ανταπόκρισης στη θεραπεία σε διαφορετικά χρονικά σημεία της πορείας της νόσου και δίνουν το πλεονέκτημα μιας καθοδηγούμενης αλλαγής θεραπείας σε περίπτωση διαφοροποίησης του χαρακτήρα της νόσου.

Η ανάπτυξη προγνωστικών και βιοδεικτών παρακολούθησης για την καρκινική καχεξία έχει αυξηθεί ως απαίτηση υψίστης σημασίας(259). Πιθανοί βιοδείκτες υπάρχουν στον ορό, τον μυϊκό ιστό, τον λιπώδη ιστό και το γονιδίωμα(260). Αρκετές μεταβολομικές(261)και πρωτεομικές μελέτες(262), καθώς και μελέτες micro-RNA(263, 264)και αναλύσεις μεταγραφής(265), αναδύονται για να εντοπίσουν κυκλοφορικούς και μυϊκούς δείκτες της διαδικασίας απώλειας κατά τη διάρκεια της καρκινικής καχεξίας. Συγκεκριμένα, μια πρόσφατη μελέτη εφάρμοσε μια μεταβολομική προσέγγιση στον ορό και στους μυς μετά από ευθανασία σε διαφορετικά χρονικά σημεία σε ένα μοντέλο καχεξίας ποντικού(266). Αν και αυτές οι βιοψίες μυών ήταν μοναδικές, θα μπορούσε να υπονοηθεί ότι αυτή η μελέτη κατέδειξε έμμεσα την πληθώρα πληροφοριών που μπορεί να προέλθει από τη σύζευξη τόσο των διαδοχικών βιοψιών μυών όσο και των αναλύσεων δειγμάτων ορού. Η μεμονωμένη δειγματοληψία θα μπορούσε να είναι ενδεικτική της μεταβλητότητας μεταξύ των πειραματοζώων. Είναι ενδιαφέρον ότι τα οφέλη της συνεχούς μεταγραφικής ανάλυσης για την παρακολούθηση της σχετιζόμενης με την ηλικία μυϊκής παθολογίας έχουν περιγραφεί πρόσφατα(267). Η έρευνα της σαρκοπενίας, μιας κλινικής οντότητας που παρουσιάζει ομοιότητες με την καχεξία και χαρακτηρίζεται από μειωμένη μυϊκή δύναμη και χαμηλή μυϊκή μάζα(45), θα μπορούσε επίσης να συμπληρωθεί με διαδοχικές βιοψίες για την παρακολούθηση των συνεχιζόμενων αλλαγών του μυϊκού ιστού.

Ο ρόλος της μη επεμβατικής παρακολούθησης με χρήση απεικονιστικών μεθόδων, όπως υπολογιστική τομογραφία, απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού, τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (18FDG) φθοριο-2-δεοξυ-D-γλυκόζης (18F), δεν πρέπει να παραμεληθεί.(268). Οι μη επεμβατικές προσεγγίσεις έχουν σαφές όφελος όσον αφορά τη δυνατότητα εφαρμογής και την αναπαραγωγιμότητα. Η διεύρυνση του ρόλου του απεικονιστικού φαινοτύπου για τον χρονικό χαρακτηρισμό της καχεξίας, την αξιολόγηση των ατόμων υψηλού κινδύνου και την παρακολούθηση της θεραπείας κερδίζει σταθερά έδαφος ως αξιόπιστη προσέγγιση. Στην πραγματικότητα, η διαχρονική παρακολούθηση με βάση την απεικόνιση της ανάπτυξης καρκινικής καχεξίας, τόσο σε μοντέλα ποντικών όσο και σε ασθενείς έδειξε πρόσφατα ευνοϊκά αποτελέσματα(269). Επιπλέον, οι απεικονιστικές μελέτες μπορούν να προσφέρουν πολύτιμες πληροφορίες για τον υπολογισμό της ενεργειακής δαπάνης σε ασθενείς με καρκίνο, η οποία κατά συνέπεια οδηγεί σε αρνητικό ενεργειακό ισοζύγιο και μπορεί να είναι βασικός καθοριστικός παράγοντας για την καχεξία(270). Καθώς ήδη διανύουμε την εποχή της τεχνητής νοημοσύνης(271), η πιθανή σύνδεση του φαινοτύπου της συνεχούς απεικόνισης και της διαδοχικής εξέτασης βιοψιών μυών, καθώς και οι αναλύσεις βιοδεικτών ορού, δείχνουν πολλά υποσχόμενες μελλοντικές προοπτικές της έρευνας για την καχεξία του καρκίνου.

Ένας περιορισμός της μελέτης μας ήταν ότι παρά την επιτυχή λήψη βιοψιών μυών από αρουραίους που έφεραν όγκους, περιοριζόμασταν μόνο σε αποτελέσματα για ανοσοϊστοχημεία χωρίς μοριακές αναλύσεις και άλλες προσεγγίσεις "ωμικής" που θα πρόσφεραν ουσιαστικές πληροφορίες. Η διαφορική έκφραση των οδών σηματοδότησης που σχετίζονται με την καχεξία, όπως το FoxO1/MuRF1/Atrogin-1, σε διαφορετικά χρονικά σημεία κατά τη διάρκεια της πορείας της νόσου, θα είχε ιδιαίτερο ενδιαφέρον. Ωστόσο, ο κύριος στόχος αυτής της μελέτης ήταν να εισαγάγει την έννοια των διαδοχικών μυϊκών βιοψιών για την καρκινική καχεξία και να αξιολογήσει τη σκοπιμότητα αυτού του πλαισίου σε υγιή και πειραματόζωα με όγκο, καθώς και να δείξει τα αρχικά αποτελέσματα

ετερογένειας στην καχεξία. Την εκδήλωση και την εξέλιξη, έτσι ώστε η τεκμηριωμένη εφαρμογή και αξιολόγησή του να διευκολυνθεί από μελλοντικές πειραματικές μελέτες.

Συμπερασματικά, οι βιοψίες μυών έχουν τη δυνατότητα να γίνουν ένα σημαντικό συνοδευτικό εργαλείο στο συνεχώς εξελισσόμενο κλινικοπαθολογικό και απεικονιστικό τοπίο της καρκινικής καχεξίας. Έτσι, προτείνεται ιδιαίτερα ότι— διαδοχικές μυϊκές βιοψίες για τον εντοπισμό της νόσου, την παρακολούθηση της εξέλιξης και της ανταπόκρισης στη θεραπεία, καθώς και για την καθοδήγηση προσαρμοσμένης θεραπείας καχεξίας, θα πρέπει να εφαρμόζονται στα επιστημονικά πρωτόκολλα των ερευνητικών κέντρων καχεξίας προκειμένου να ανοίξει νέους δρόμους προς μια δυναμικά πιο ολιστική διαχείριση της καχεξίας.

5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Το πρώτο μέρος αυτής της διδακτορικής διατριβής, η ανασκόπηση τύπου ομπρέλας, συνέλεξε και συνόψισε διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την επίδραση της άσκησης σε άτομα που επιβίωσαν από καρκίνο για κάθε τύπο καρκίνου και οποιαδήποτε έκβαση. Υπάρχουν ισχυρά και υψηλώς ενδεικτικά τεκμήρια για βελτιωμένη επιβίωση, ποιότητα ζωής, σωματικές ικανότητες, ανθρωπομετρικά και μετεγχειρητικά αποτελέσματα στον καρκίνο του μαστού, του προστάτη, του πνεύμονα και του παχέος εντέρου. Πιο συγκεκριμένα, στον καρκίνο του μαστού, ισχυρά και υψηλώς ενδεικτικά τεκμήρια υποστήριξαν ότι η σωματική δραστηριότητα μετά τη διάγνωση μειώνει την υποτροπή της νόσου, τη θνησιμότητα, τη κόπωση που σχετίζεται με τον καρκίνο, και τη κατάθλιψη, και βελτιώνει την ψυχική υγεία, τη δύναμη σώματος, την αερόβια ικανότητα, και την απώλεια βάρους. Στον καρκίνο του προστάτη, ισχυρά τεκμήρια υποστήριξαν τη συσχέτιση της σωματικής δραστηριότητας μετά τη διάγνωση με την καλύτερη καρδιαγγειακή ικανότητα, ειδική για τον καρκίνο ποιότητα ζωής και λιγότερη κούραση. Στον καρκίνο του παχέος εντέρου, τόσο ισχυρά όσο και υψηλώς ενδεικτικά τεκμήρια έδειξαν ότι η σωματική δραστηριότητα μετά τη διάγνωση μείωσε τη συνολική θνησιμότητα, ενώ υψηλώς ενδεικτικά τεκμήρια υποστήριξαν ότι τα υψηλότερα επίπεδα σωματικής δραστηριότητας αναψυχής μείωσαν επίσης τη συνολική θνησιμότητα. Στον καρκίνο του πνεύμονα, ισχυρά τεκμήρια υποστήριξαν τη χρήση προεγχειρητικού συνδυασμού αναπνευστικής άσκησης και σωματικής δραστηριότητας για τη μείωση της διάρκειας παραμονής των ασθενών στο νοσοκομείο. Τα αποτελέσματα από τη μελέτη μας συμπληρώνουν τις τρέχουσες συστάσεις σωματικής δραστηριότητας αξιολογώντας διεξοδικά τα τεκμήρια μεταξύ της σωματικής δραστηριότητας και των εκβάσεων που σχετίζονται με επιζώντες συγκεκριμένων τύπου καρκίνου, διευκολύνοντας την εξατομικευμένη και στοχευμένη συνταγογράφηση σωματικής δραστηριότητας βάσει αποδείξεων στη κλινική ογκολογική πρακτική. Η αξιοποίηση αυτής της γνώσης μαζί με τις δημοσιευμένες συστάσεις και οδηγίες από πολλούς οργανισμούς, μπορεί να διευκολύνει περαιτέρω τη τακτική συνταγογράφηση σωματικής δραστηριότητας για τους επιζώντες καρκίνου, ιδανικά με τη δημιουργία προσαρμοσμένων προγραμμάτων για στοχευμένα αποτελέσματα.

Μελλοντικά κρίνεται απαραίτητο να δημοσιευτούν μελέτες που αναδεικνύουν το ρόλο της σωματικής δραστηριότητας και σε άλλους καρκίνους, όπως του εγκεφάλου, του ήπατος, του παγκρέατος, της κεφαλής και του τραχήλου, καθώς και γυναικολογικών κακοηθειών. Απαραίτητες είναι επιπρόσθετα μελέτες που θα σημειώσουν την επίδραση της σωματικής δραστηριότητας ανά στάδιο καρκίνου και ανά φύλο. Συγκεκριμένες εκβάσεις ενδιαφέροντος όπως η ανταπόκριση στη θεραπεία δεν συμπεριλήφθηκαν στα αποτελέσματα μας καθώς δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα μετα-ανάλυσεων στη βιβλιογραφία. Ενώ δείξαμε ότι υπάρχουν ισχυρά, υψηλώς ενδεικτικά και ενδεικτικά τεκμήρια που υποστηρίζουν την άσκηση κατά τη διάρκεια θεραπείας, επιπρόσθετα μελλοντικά δεδομένα για συγκεκριμένες θεραπευτικές εκβάσεις θα μπορούσαν να συμβάλλουν ακόμα περισσότερο στην είσοδο της σωματικής δραστηριότητας στην ογκολογική πρακτική. Τέλος, κατόπιν τη δημοσίευση των αποτελεσμάτων αυτής της ανασκόπησης τύπου ομπρέλας, θα υπάρχει μία σταθερή βάση στη βιβλιογραφία που αποδεικνύει τις ευεργετικές επιδράσεις της σωματικής δραστηριότητας για τους ασθενείς με καρκίνο. Επόμενα ερευνητικά βήματα κατόπιν την ολοκλήρωση αυτής της διατριβής θα αποτελέσουν η αναγνώριση και η προσπάθεια ανεύρεσης λύσεων στους παράγοντες που εμποδίζουν την καθιέρωση της συνταγογράφησης της σωματικής δραστηριότητας στην ογκολογία.

Το δεύτερο μέρος της διδακτορικής διατριβής αποτελεί τη πρώτη μελέτη στη βιβλιογραφία που αναζητεί τη συσχέτιση μεταξύ της σαρκοπενίας και τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου στο γενικό πληθυσμό. Η σαρκοπενία και τα συστατικά της συνδέονται κυρίως με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης καρκίνων του γαστρεντερικού σωλήνα. Ο

συνδυασμός πιθανής, επιβεβαιωμένης και σοβαρής σαρκοπενίας, η οποία διέπεται κυρίως από χαμηλή δύναμη λαβής σε αυτή τη μελέτη, σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο καρκίνου του παχέος εντέρου και του ήπατος στους άνδρες. Ο χαμηλός δείκτης μυϊκής μάζας (MMI), όπως ορίζεται στον ορισμό της σαρκοπενίας και επίσης γνωστός ως «προ-σαρκοπενία», σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο καρκίνου του οισοφάγου στις γυναίκες και καρκίνου του στόματος στους άνδρες. Τέλος, μεταξύ των ανδρών που ζουν με παχυσαρκία, η σαρκοπενία ως μεμονωμένη κλινική οντότητα αποδείχθηκε ότι σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο καρκίνου του παχέος εντέρου. Επιπλέον, διαφορών μεταξύ ανδρών και γυναικών στις συσχετίσεις των συστατικών της σαρκοπενίας και της σαρκοπενίας επισημαίνεται ως σημείο αναφοράς για μελλοντικές μελέτες. Η αύξηση της ευαισθητοποίησης σχετικά με την ανίχνευση της σαρκοπενίας, καθώς και η δημιουργία πλαισίων για τη θεραπεία της, μπορεί να έχει οφέλη για τα άτομα με σαρκοπενία, συμπεριλαμβανομένης της μείωσης του κινδύνου καρκίνου.

Ιδιαίτερο ερευνητικό ενδιαφέρον μελλοντικά θα αποτελέσει και η επίδραση της διάγνωσης της σαρκοπενίας κατά τη διάγνωση του καρκίνου. Υπάρχουν ήδη δημοσιευμένα δεδομένα στη βιβλιογραφία που έχουν συνδέσει τη σαρκοπενία με δυσμενείς εκβάσεις, αλλά σχεδόν σε όλες αυτές τις περιπτώσεις η σαρκοπενία μελετήθηκε σαν απόρροια του καρκίνου και δεν μελετήθηκε ως ανεξάρτητος παράγοντας κατά τη διάγνωση του. Πρώτα βήματα θα αποτελέσουν η συσχέτιση της σαρκοπενίας με διεγχειρητικές και μετεγχειρητικές εκβάσεις.

Το τελευταίο μέρος της διατριβής περιλαμβάνει την εισαγωγή στη βιβλιογραφία της έννοιας των διαδοχικών μυϊκών βιοψιών για τη καρκινική καχεξία, καθώς επίσης τονίζεται η δυνατότητα της ανάλυσης του μυός ως ένα πολυδύναμο εργαλείο που θα δρα ως βιοδείκτης για τη καθοδήγηση της διαχείρισης αυτής της μυϊκής νόσου. Σε αυτή τη μελέτη οι διαδοχικές μυϊκές βιοψίες ανέδειξαν ετερογένεια της καρκινικής καχεξίας μεταξύ πειραματόζων της ίδιας καρκινικής σειράς, καθώς και ετερογένεια της καχεξίας στα ίδια πειραματόζωα σε διαφορετικές χρονικές στιγμές του πειράματος. Οι διαδοχικές μυϊκές βιοψίες μυνών έχουν τη δυνατότητα να γίνουν ένα σημαντικό συνοδευτικό εργαλείο στο συνεχώς εξελισσόμενο κλινικοπαθολογικό και απεικονιστικό τοπίο της καρκινικής καχεξίας. Έτσι, προτείνεται ιδιαίτερα ότι διαδοχικές μυϊκές βιοψίες για τον εντοπισμό της νόσου, την παρακολούθηση της εξέλιξης και της ανταπόκρισης στη θεραπεία, καθώς και για την καθοδήγηση προσαρμοσμένης θεραπείας καχεξίας, θα πρέπει να εφαρμόζονται στα επιστημονικά πρωτόκολλα των ερευνητικών κέντρων καχεξίας προκειμένου να ανοίξει νέους δρόμους προς μια δυναμικά πιο ολιστική διαχείριση της καχεξίας.

6. ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΗΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ ΣΤΑ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΚΑΙ ΑΝΑΛΥΤΙΚΟΤΕΡΕΣ ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΓΙΑ ΤΑ ΕΠΙΜΕΡΟΥΣ ΚΕΦΑΛΑΙΑ

Εισαγωγή: Ο πρώτος στόχος αυτής της διδακτορικής διατριβής ήταν η πραγματοποίηση μιας ανασκόπησης τύπου ομπρέλα μετα-αναλύσεων σχετικά με τη σωματική δραστηριότητα σε ασθενείς με καρκίνο, για κάθε μελετημένη έκβαση, με σκοπό να συμβάλει στη βελτίωση των μελλοντικών κατευθυντήριων οδηγιών για τη σωματική δραστηριότητα, οι οποίες μέχρι σήμερα παραμένουν σε μεγάλο βαθμό γενικές. Ο δεύτερος στόχος περιλάμβανε μια προοπτική μελέτη κοόρτης σχετικά με τη σαρκοπενία και τη συσχέτισή της με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου. Αν και η σαρκοπενία, μια κατάσταση που μπορεί να προληφθεί και να αντιμετωπιστεί μέσω της σωματικής δραστηριότητας, έχει μελετηθεί εκτενώς ως συνέπεια του καρκίνου, υπάρχουν ελάχιστα δεδομένα σχετικά με τη συσχέτισή της με την επίπτωση του καρκίνου. Ο τρίτος στόχος της διατριβής ήταν η εισαγωγή της έννοιας των διαδοχικών μυϊκών βιοψιών μυός ως ενός εργαλείου για την παρακολούθηση και τη θεραπεία της καρκινικής καχεξίας μέσω μιας πειραματικής μελέτης σε ποντίκια και αρουραίους.

Υλικά και Μέθοδοι: Για την ανασκόπηση τύπου ομπρέλα, πραγματοποιήθηκε αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων Medline και Scopus έως τον Ιανουάριο του 2024 για συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις σχετικά με τη συσχέτιση/επίδραση οποιουδήποτε τύπου σωματικής δραστηριότητας σε όλους τους τύπους καρκίνου και για όλες τις μελετημένες εκβάσεις. Στη συνέχεια, οι στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις ταξινομήθηκαν σε τέσσερις κατηγορίες τεκμηρίων (ισχυρά, υψηλώς ενδεικτικά, ενδεικτικά, αδύναμα) χρησιμοποιώντας προκαθορισμένα κριτήρια. Η προοπτική μελέτη κοόρτης διεξήχθη χρησιμοποιώντας δεδομένα από την UK Biobank. Η σαρκοπενία και τα συστατικά της ορίστηκαν σύμφωνα με τον πιο πρόσφατο επίσημο ορισμό της (EWGSOP2 2019). Όσον αφορά το πειραματικό πρωτόκολλο των διαδοχικών βιοψιών μυός, αρχικά πραγματοποιήθηκε αξιολόγηση σκοπιμότητας και ασφάλειας σε υγιή ποντίκια και αρουραίους που υποβλήθηκαν σε δύο βιοψίες μυός εντός πέντε ημερών. Στη συνέχεια, το πρωτόκολλο εφαρμόστηκε και σε αρουραίους με όγκους λειομυοσαρκώματος που ανέπτυξαν καχεξία.

Αποτελέσματα: Συνολικά, 102 δημοσιεύσεις που ανέφεραν 740 μετα-αναλυτικές συσχετίσεις συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπηση τύπου ομπρέλα. Από αυτές, 16 συσχετίσεις ταξινομήθηκαν ως ισχυρές, 10 ως πολύ ενδεικτικές και 93 ως ενδεικτικές. Υπάρχουν ισχυρά, υψηλώς ενδεικτικά και ενδεικτικά τεκμήρια που υποστηρίζουν τη χρήση της σωματικής δραστηριότητας σε επιζώντες καρκίνου του μαστού, του προστάτη, του παχέος εντέρου και του πνεύμονα για μια ευρεία γκάμα εκβάσεων, συμπεριλαμβανομένης της επιβίωσης, της ποιότητας ζωής, των ανθρωπομετρικών μετρήσεων, της σωματικής ικανότητας, της ψυχικής υγείας και των μετεγχειρητικών εκβάσεων. Τα αποτελέσματα από τη μελέτη της UK Biobank έδειξαν ότι η σαρκοπενία και τα συστατικά της σχετίζονται με τον κίνδυνο εμφάνισης διαφόρων τύπων καρκίνου, κυρίως του γαστρεντερικού συστήματος (στοματικός, οισοφαγικός, ηπατικός και παχέος εντέρου), με τη πλειονότητα των συσχετίσεων να παρατηρούνται στους άνδρες. Μεταξύ των συμμετεχόντων με παχυσαρκία, εκείνοι με σαρκοπενία εμφάνισαν υψηλότερο κίνδυνο για καρκίνο του παχέος εντέρου. Τέλος, οι διαδοχικές βιοψίες μυός αποδείχθηκαν μια ασφαλής και εφικτή τεχνική, ιδιαίτερα σε μοντέλα αρουραίων. Η μικροσκοπική αξιολόγηση των βιοψιών που λήφθηκαν από αρουραίους με καρκίνο έδειξε διάφορα επίπεδα μυϊκής ατροφίας, με ή χωρίς διήθηση λευκοκυττάρων. Σε αυτό το μοντέλο όγκου, οι διαδοχικές μυϊκές βιοψίες επιβεβαίωσαν τη μεταβλητότητα στην εξέλιξη της καρκινικής καχεξίας τόσο μεταξύ των πειραματόζων όσο και σε διαφορετικά χρονικά σημεία στο ίδιο πειραματόζωο.

Συμπεράσματα: Η βαθμονόμηση του συνόλου των διαθέσιμων τεκμηρίων σχετικά με τον ρόλο της σωματικής δραστηριότητας στους ασθενείς με καρκίνου μπορεί να διευκολύνει την ενσωμάτωσή της και τη τακτική συνταγογράφηση της στην κλινική ογκολογική φροντίδα. Τα αποτελέσματα της προοπτικής μελέτης κοόρτης ανέδειξαν τη συσχέτιση της σαρκοπενίας με συγκεκριμένους τύπους καρκίνου, με σαφείς διαφορές μεταξύ των φύλων, υπογραμμίζοντας την ανάγκη για αυξημένη ευαισθητοποίηση σχετικά με αυτήν την κατάσταση. Τέλος, οι διαδοχικές βιοψίες μυός αποδείχθηκαν ασφαλείς και εφικτές, ενώ παρουσίασαν ελπιδοφόρα αποτελέσματα, υποστηρίζοντας την ανάγκη να συμπεριληφθούν περαιτέρω σε μελλοντικά ερευνητικά πρωτόκολλα για την καρκινική καχεξία.

6.1 Βαθμονόμηση Του Επιπέδου Των Τεκμηρίων Σχετικά με τη Σωματική Δραστηριότητα για Οποιαδήποτε Μελετημένη Έκβαση σε Ασθενείς με Καρκίνο: Μία Ανασκόπηση Τύπου Ομπρέλας με 740 Μετα-αναλυτικές Συσχετίσεις

Εισαγωγή: Υπάρχουν αυξανόμενες ενδείξεις που υποστηρίζουν τα οφέλη της σωματικής δραστηριότητας για τους επιβιώσαντες από καρκίνο. Για να συμβάλουμε στη βελτίωση των μελλοντικών κατευθυντήριων οδηγιών, πραγματοποιήσαμε μια ανασκόπηση μετα-αναλύσεων τύπου ομπρέλα σχετικά με τη σωματική δραστηριότητα σε οποιονδήποτε τύπο καρκίνου και για κάθε μελετημένη έκβαση που αναφέρεται στη βιβλιογραφία.

Υλικά και Μέθοδοι: Χρησιμοποιήσαμε τις βάσεις δεδομένων Medline και Scopus τον Ιανουάριο του 2024. Συμπεριλάβαμε συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις μελετών παρατήρησης και παρέμβασης σχετικά με τη συσχέτιση/επίδραση οποιουδήποτε τύπου σωματικής δραστηριότητας σε οποιονδήποτε τύπο καρκίνου, χωρίς περιορισμούς στις κατηγορίες εκβάσεων. Οι μετα-αναλύσεις που έδειξαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις ταξινομήθηκαν σε τέσσερις ομάδες τεκμηρίων, δηλαδή ισχυρά, υψηλώς ενδεικτικά, ενδεικτικά και ασθενή, χρησιμοποιώντας ένα σύνολο προδιαγεγραμμένων κριτηρίων.

Αποτελέσματα: Συνολικά εντοπίστηκαν 102 δημοσιεύσεις που περιλάμβαναν 740 μετα-αναλυτικές συσχετίσεις, συμπεριλαμβανομένων ασθενών με καρκίνο του μαστού (n=427), του προστάτη (n=104), αιματολογικών καρκίνων (n=58), του παχέος εντέρου (n=79) και του πνεύμονα (n=54). Συνολικά, 401 (54%) συσχετίσεις ήταν στατιστικά σημαντικές, εκ των οποίων 16 κατηγοριοποιήθηκαν ως ισχυρές, 10 ως υψηλώς ενδεικτικές και 93 ως ενδεικτικές. Στον καρκίνο του μαστού, υπήρχαν ισχυρά και υψηλώς ενδεικτικά τεκμήρια ότι η σωματική δραστηριότητα μετά τη διάγνωση σχετίζεται με χαμηλότερη θνησιμότητα από κάθε αιτία, πιθανότητα υποτροπής, κόπωση που σχετίζεται με τον καρκίνο, κατάθλιψη, καθώς και με βελτιωμένη ψυχική υγεία, σωματική δύναμη, αερόβια ικανότητα και απώλεια βάρους. Στον καρκίνο του προστάτη, εντοπίστηκαν ισχυρά τεκμήρια για τη θετική συσχέτιση της σωματικής δραστηριότητας με τη βελτίωση της καρδιοαναπνευστικής φυσικής κατάστασης, της ποιότητας ζωής και της μείωσης της κόπωσης. Στον καρκίνο του παχέος εντέρου, ισχυρά και υψηλώς ενδεικτικά τεκμήρια υποστήριζαν τη συσχέτιση της σωματικής δραστηριότητας με χαμηλότερη θνησιμότητα από κάθε αιτία. Στον καρκίνο του πνεύμονα, ισχυρά τεκμήρια υποστήριζαν τη συσχέτιση του προεγχειρητικού συνδυασμού αναπνευστικών ασκήσεων και σωματικής δραστηριότητας με τη μείωση της διάρκειας παραμονής στο νοσοκομείο.

Συμπεράσματα: Αυτή η ανασκόπηση τύπου ομπρέλα συνέλεξε και συνοψίζει τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την επίδραση της άσκησης στους επιβιώσαντες από καρκίνο για κάθε τύπο καρκίνου και κάθε μελετημένη έκβαση. Υπάρχουν ισχυρά και υψηλώς ενδεικτικά τεκμήρια για τη βελτίωση της επιβίωσης, της ποιότητας ζωής, της φυσικής ικανότητας, των ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών και των μετεγχειρητικών αποτελεσμάτων στον καρκίνο του μαστού, του προστάτη, του πνεύμονα και του παχέος εντέρου. Η αξιοποίηση αυτής της γνώσης, σε συνδυασμό με τις δημοσιευμένες συστάσεις και κατευθυντήριες οδηγίες από διάφορους οργανισμούς, μπορεί να διευκολύνει περαιτέρω τη συστηματική συνταγογράφηση της σωματικής δραστηριότητας για τους επιβιώσαντες από καρκίνο, ιδανικά μέσω της δημιουργίας εξατομικευμένων προγραμμάτων για στοχευμένα αποτελέσματα.

6.2 Συσχετίσεις της Σαρκοπενίας, των Συστατικών της Σαρκοπενίας και της Σαρκοπενικής Παχυσαρκίας με την Εμφάνιση Καρκίνου: Προοπτική Μελέτη Κοόρτης με 414,094 Συμμετέχοντες από τη UK Biobank

Εισαγωγή: Η σαρκοπενία χαρακτηρίζεται από χαμηλή δύναμη λαβής, χαμηλή ποσότητα ή ποιότητα μυών και μειωμένη φυσική απόδοση. Αυτή η μελέτη διερεύνησε τις συσχετίσεις της σαρκοπενίας και των συστατικών της με την εμφάνιση καρκίνου.

Υλικά και Μέθοδοι: Μια προοπτική μελέτη κοόρτης πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας δεδομένα από τη βάση UK Biobank. Η σαρκοπενία και τα συστατικά της ορίστηκαν σύμφωνα με τα κριτήρια της Ευρωπαϊκής Ομάδας Εργασίας για τη Σαρκοπενία στους Ηλικιωμένους (EWGSOP2 2019). Χρησιμοποιήθηκαν μοντέλα αναλογικών κινδύνων Cox, προσαρμοσμένα για κοινωνικο-δημογραφικούς παράγοντες, παράγοντες τρόπου ζωής και παράγοντες σχετικούς με την υγεία.

Αποτελέσματα: Συνολικά, 63,379 από τους 414,094 συμμετέχοντες έλαβαν διάγνωση καρκίνου κατά τη διάρκεια μιας διάμεσης παρακολούθησης 11,7 ετών. Συνολικά, 32,286 συμμετέχοντες είχαν πιθανή σαρκοπενία και 934 επιβεβαιωμένη/σοβαρή σαρκοπενία κατά την ένταξη στη μελέτη. Η συνδυασμένη πιθανή, επιβεβαιωμένη και σοβαρή σαρκοπενία συνδέθηκε με υψηλότερο κίνδυνο για καρκίνο του ήπατος (Hazard Ratio [HR]=1,65, 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης [CI]: 1,17-2,33), αιματολογικούς καρκίνους (HR=1,22, 95%CI: 1,01-1,46) και καρκίνο του παχέος εντέρου (HR=1,21, 95%CI: 1,04-1,41) στους άνδρες, αλλά όχι στις γυναίκες. Τα συστατικά της σαρκοπενίας συνδέθηκαν με υψηλότερο κίνδυνο για αρκετούς τύπους καρκίνου, όπως η χαμηλή δύναμη λαβής (με καρκίνο του ήπατος, αιματολογικούς καρκίνους και καρκίνο του παχέος εντέρου στους άνδρες), ο χαμηλός δείκτης μυϊκής μάζας (με καρκίνο του οισοφάγου στις γυναίκες και του στόματος στους άνδρες) και ο αργός ρυθμός βαδίσματος (με καρκίνο του ήπατος και του πνεύμονα στους άνδρες, καθώς και με καρκίνο του πνεύμονα και συνολικά στις γυναίκες). Σε σύγκριση με τους συμμετέχοντες με μη-σαρκοπενική παχυσαρκία, όσοι είχαν σαρκοπενική παχυσαρκία παρουσίασαν υψηλότερο κίνδυνο για καρκίνο του παχέος εντέρου στους άνδρες (HR=1,31, 95%CI: 1,03-1,68).

Συμπερασματικά: Η μελέτη μας υποδεικνύει ότι η σαρκοπενία, τα συστατικά της και η σαρκοπενική παχυσαρκία μπορεί να συνδέονται με τον κίνδυνο εμφάνισης αρκετών τύπων καρκίνου, κυρίως του γαστρεντερικού συστήματος, με διαφορές μεταξύ ανδρών και γυναικών. Συνεπώς, η έγκαιρη ανίχνευση μπορεί να ωφελήσει την προληπτική φροντίδα κατά του καρκίνου.

6.3 Διαδοχικές Μυϊκές Βιοψίες Αποκαλύπτουν Ετερογένεια στην Παρουσία και Εξέλιξη της Καρκινικής Καχεξίας : Ανοίγοντας τον Δρόμο για Εξατομικευμένες Θεραπείες Καθοδηγούμενες από Βιοψίες

Εισαγωγή: Στο ταχέως εξελισσόμενο πεδίο της έρευνας για την καρκινική καχεξία, η ανάπτυξη και η βελτίωση διαγνωστικών και προγνωστικών βιοδεικτών αποτελούν μια συνεχιζόμενη πρόκληση. Αυτή η μελέτη στοχεύει να εισαγάγει τις διαδοχικές μυϊκές βιοψίες ως ένα πιθανό πλαίσιο για την παρακολούθηση της νόσου και τη θεραπεία.

Υλικά και Μέθοδοι: Η αρχική αξιολόγηση της ασφάλειας και της εφαρμογής του πρωτοκόλλου πραγματοποιήθηκε σε υγιή ποντίκια και αρουραίους που υποβλήθηκαν σε δύο διαδοχικές μυϊκές βιοψίες. Στη συνέχεια, το πρωτόκολλο εφαρμόστηκε και σε αρουραίους με όγκους λειομυοσαρκώματος. Τέλος, πραγματοποιήθηκε συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας με τη μορφή χαρτογράφησης δεδομένων, για την παροχή μιας επισκόπησης του εξελισσόμενου πεδίου της προκλινικής έρευνας θεραπείας της καρκινικής καχεξίας.

Αποτελέσματα: Οι διαδοχικές μυϊκές βιοψίες αποδείχθηκαν ασφαλής και εφικτή τεχνική, ειδικά στα μοντέλα αρουραίων. Η εφαρμογή του πρωτοκόλλου σε αρουραίους με όγκους επιβεβαίωσε περαιτέρω την ανεκτικότητα και τη σκοπιμότητά του, ενώ η μικροσκοπική αξιολόγηση των βιοψιών έδειξε ποικίλα επίπεδα μυϊκής ατροφίας, με ή χωρίς διήθηση λευκοκυττάρων. Σε αυτό το μοντέλο όγκου, οι διαδοχικές μυϊκές βιοψίες επιβεβαίωσαν την ετερογένεια της εξέλιξης της καρκινικής καχεξίας μεταξύ τόσο διαφορετικών πειραματόζωων που φέρουν τον ίδιο καρκίνο, όσο και μεταξύ του ίδιου πειραματόζωου σε διαφορετικές χρονικές στιγμές (inter- and intra-subject variability).

Συμπερασματικά: Παρά την αφθονία υποσχόμενων δεδομένων για την καρκινική καχεξία την τελευταία δεκαετία, το πλήρες δυναμικό των μυϊκών βιοψιών δεν αξιοποιείται επαρκώς. Δείξαμε ότι οι διαδοχικές μυϊκές βιοψίες κατά τη διάρκεια της πορείας της νόσου αποτελούν ένα εφικτό και ασφαλές εργαλείο που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την καθοδήγηση εξατομικευμένων θεραπειών και την παρακολούθηση της απόκρισης στην έρευνα για την καρκινική καχεξία.

7. ABSTRACTS OF THE PhD THESIS AND MORE DETAILED ABSTRACTS FOR EACH CHAPTER OF THE THESIS

PhD candidate: *Panagiotis Filis MD, MSc*

Title: *“The role of physical activity, sarcopenia and cancer cachexia in cancer incidence and survival: design and analysis of epidemiological, clinical and basic science data”*

Background: The first aim of this PhD thesis was an umbrella review of meta-analyses on physical activity in cancer survivors for any studied outcome in the literature, aiming to contribute to the refinement of future physical activity guidelines, which have remained mostly generic until now. The second aim involved a prospective cohort study on sarcopenia and its association with cancer risk. Although sarcopenia, a condition preventable and treatable through physical activity, has been extensively studied as an outcome of cancer, little is known about its association with cancer incidence. The third aim of this thesis was to introduce the concept of longitudinal muscle biopsies as a potential tool for monitoring and treating cancer cachexia through an experimental study in mice and rats.

Materials and Methods: For the umbrella review, we searched Medline and Scopus up to January 2024 for systematic reviews and meta-analyses on the association/effect of any type of physical activity on all cancer types and outcomes. We then categorized the statistically significant associations into four evidence groups (strong, highly suggestive, suggestive, weak) using pre-established grading criteria. The prospective cohort study was conducted using data from the UK Biobank. Sarcopenia and its components were defined according to its latest official definition (EWGSOP2 2019). Regarding the basic science protocol of the longitudinal muscle biopsies, an initial feasibility and safety assessment was performed on healthy mice and rats that received two muscle biopsies within five days. Following this, the protocol was also applied to leiomyosarcoma tumor-bearing rats that developed cachexia.

Results: A total of 102 publications reporting 740 meta-analytic associations were included in the umbrella review. Of these, 16 associations were categorized as strong, 10 as highly suggestive, and 93 as suggestive. Strong, highly suggestive, and suggestive evidence supports the utilization of physical activity in breast, prostate, colorectal, and lung cancer survivors for a wide variety of outcomes, including survival, quality of life, anthropometrics, physical ability, mental health, and postoperative outcomes. Results from the UK Biobank study showed that sarcopenia and its components are associated with the risk of several cancers, mainly of the gastrointestinal tract (oral, oesophageal, liver, and colorectal cancer), with the majority of associations observed in males. Among participants with obesity, those with sarcopenia had a higher risk of colorectal cancer. Finally, longitudinal muscle biopsies proved to be a safe and feasible technique, especially in rat models. Microscopic evaluation of biopsies from tumor-bearing rats demonstrated varying levels of muscle atrophy, with or without leukocyte infiltration. In this tumor model, sequential muscle biopsies confirmed variability in cancer cachexia progression both between subjects (inter-subject variability) and at different time points within the same subject (intra-subject variability).

Conclusion: The grading of all available evidence regarding the role of physical activity for cancer survivors can facilitate its robust integration and routine prescription in clinical cancer care. Results from the prospective cohort study showed the association of sarcopenia with certain cancers, with clear sex-based differences, highlighting the need for increased awareness of this condition. Finally, longitudinal muscle biopsies were proven to be safe and feasible, showing promising results that warrant further inclusion in future cancer cachexia research protocols.

7.1 Grading the Evidence for Physical Activity and any Outcome in Cancer Survivors: an Umbrella Review of 740 Meta-analytic associations

Background: Mounting evidence supports the benefits of exercise for cancer survivors. However, these data of varying research quality have not been systematically graded using a unified approach based on objective criteria, making the implication of the entirety of the evidence into oncology recommendations impractical. To contribute to the refinement of future guidelines, we performed an umbrella review of meta-analyses for physical activity in survivors of any cancer type and any studied outcome in the literature.

Materials and Methods: We searched Medline and Scopus up to January 2024 for systematic reviews and meta-analyses on the association/effect of any type of physical activity in every cancer type and for all studied outcomes. Statistically significant meta-analyses were categorized into four evidence groups (strong, highly suggestive, suggestive, weak) using pre-established grading criteria, including number of cases/sample size, random effects p-value, between-study heterogeneity, 95% prediction intervals and evidence of small study effects and excess significance biases.

Results: We identified 102 publications reporting 740 meta-analytic associations, including breast (n=427), prostate (n=104), hematological (n=58), colorectal (n=79) and lung (n=54) cancer survivors. Of these, 668 (90%) meta-analyses included RCTs and only 72 (10%) included cohort studies. 401 (54%) associations were nominally statistically significant. Sixteen associations were categorised as strong, 10 as highly suggestive, and 93 as suggestive evidence. In breast cancer survivors, there was strong or highly suggestive evidence that post-diagnosis physical activity is associated with lower all-cause mortality, recurrence, cancer-related fatigue, depression, and higher mental health, body strength, aerobic capacity, and weight loss. In prostate cancer survivors, strong evidence was identified for the positive association of post-diagnosis physical activity with cardiovascular fitness, cancer-specific quality of life and fatigue amelioration. In colorectal cancer survivors, strong and highly suggestive evidence supported the association of post-diagnosis physical activity with lower all-cause mortality. In lung cancer survivors, strong evidence supported the association of preoperative combination of breathing exercise and physical activity with reduction of hospital length of stay. Suggestive evidence was identified linking post-diagnosis physical activity with ameliorating further medical, quality of life and physical capability outcomes for breast, prostate, colorectal, lung, head and neck, hematological and childhood cancers.

Conclusion: Suggestive, highly suggestive and strong evidence supports the association of physical activity with improved survival, quality of life and clinical outcomes in cancer survivors with different tumour types. This grading of the entirety of the available evidence can further facilitate robust introduction of targeted exercise prescription in oncology care as standard practice.

7.2 Associations of sarcopenia, sarcopenia components and sarcopenic obesity with cancer incidence: a prospective cohort study of 414,094 participants in UK Biobank

Background: Sarcopenia is characterized by low grip strength, muscle quantity or quality and physical performance. Although growing evidence has fuelled the research interest towards the connection between sarcopenia and oncological outcomes, little is known regarding its role as a potential risk factor for cancer development. This study investigated the associations of sarcopenia and its components with cancer incidence.

Materials and Methods: A prospective cohort study was conducted utilizing data from the UK Biobank. Sarcopenia and its components were defined according to the European Working Group on Sarcopenia in Older People criteria (EWGSOP2 2019). Cox proportional hazard models adjusted for sociodemographic, lifestyle and health-related factors were performed. Sensitivity analyses were performed by excluding participants who experienced any type of cancer or death during the first two years of follow-up, and associations were corrected for multiple testing using False Discovery Rate (FDR) below 5%.

Results: Overall, 414,094 participants were included, out of whom 63,379 had an incident diagnosis of cancer during a median follow-up of 11.7 years. In total, 32,286 participants had probable sarcopenia and 934 confirmed/severe sarcopenia at recruitment. Combined probable, confirmed and severe sarcopenia was associated with a higher risk of liver (Hazard Ratio [HR]=1.65, 95% confidence interval [CI]: 1.17-2.33), haematological (HR=1.22, 95%CI: 1.01-1.46), and colorectal cancer (HR=1.21, 95%CI: 1.04-1.41) in males, but not in females. The components of sarcopenia were associated with higher risk of several cancers, including low grip strength (with liver, haematological and colorectal cancer in males), low muscle mass index (oesophageal in females and oral cancer in males) and slow walking pace (liver and lung in males, lung and overall cancer in females). Compared to participants with non-sarcopenic obesity, those with sarcopenic obesity had a higher risk of colorectal cancer in males (HR=1.31, 95%CI: 1.03-1.68). The majority of the associations survived the sensitivity analyses, but not the multiple correction p-value thresholds.

Conclusion: Our study suggests that sarcopenia, sarcopenia components and sarcopenic obesity can be associated with risk for several cancers, mainly of the gastrointestinal tract, with a clear sexual dimorphism. Since sarcopenia is a manageable and treatable condition, early identification may benefit cancer preventive care.

7.3 Longitudinal muscle biopsies reveal inter- and intra-subject variability in cancer cachexia: paving the way for biopsy-guided tailored treatment

Background: In the rapidly evolving landscape of cancer cachexia research, the development and refinement of diagnostic and predictive biomarkers constitute an ongoing challenge. This study aims to introduce the feasibility and safety of longitudinal muscle biopsies as a potential framework for the disease monitoring and treatment.

Materials and Methods: The initial feasibility and safety assessment was performed for healthy mice and rats that received two muscle biopsies within a timeframe of five days. The assessment consisted of three parts: a body condition and behavioral scoring, a pain score index and ethogram, as well as Grimace scale. Subsequently, the protocol was also applied in leiomyosarcoma tumor bearing rats. Finally, a systematic review of the literature was conducted to provide an overview of the evolving landscape of pre-clinical cancer cachexia treatment research.

Results: Longitudinal muscle biopsies proved to be a safe and feasible technique, especially in rat models. For mice, a slight limp was observed for a single day following the surgery. The application of this protocol to tumor-bearing rats further affirmed its tolerability and feasibility, while microscopic evaluation of the biopsies demonstrated varying levels of muscle atrophy with or without leukocyte infiltration. In this tumor model, sequential muscle biopsies confirmed the variability of the cancer cachexia evolution among subjects (inter-subject variability) and at different time-points (intra-subject variability). Over the past decade, a total of 271 articles have investigated cancer cachexia treatments, covering a variety of target pathways.

Conclusion: Despite the abundance of promising cancer cachexia data during the past decade, the full potential of muscle biopsies is not being leveraged. Sequential muscle biopsies throughout the disease course represent a feasible and safe tool that could have transformative implications in cancer cachexia research for guiding treatment and monitoring the disease in different time-points.

8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kent EE, Ambs A, Mitchell SA, et al. Health-related quality of life in older adult survivors of selected cancers: data from the SEER-MHOS linkage. *Cancer*. 2015;121(5):758-65.
2. McTiernan A, Friedenreich CM, Katzmarzyk PT, et al. Physical Activity in Cancer Prevention and Survival: A Systematic Review. *Medicine and science in sports and exercise*. 2019;51(6):1252-61.
3. Carayol M, Ninot G, Senesse P, et al. Short- and long-term impact of adapted physical activity and diet counseling during adjuvant breast cancer therapy: the "APAD1" randomized controlled trial. *BMC cancer*. 2019;19(1):737.
4. Singh B, Hayes SC, Spence RR, et al. Exercise and colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of exercise safety, feasibility and effectiveness. *The international journal of behavioral nutrition and physical activity*. 2020;17(1):122.
5. An KY, Morielli AR, Kang DW, et al. Effects of exercise dose and type during breast cancer chemotherapy on longer-term patient-reported outcomes and health-related fitness: A randomized controlled trial. *International journal of cancer*. 2020;146(1):150-60.
6. Servadio M, Cottone F, Sommer K, et al. Physical activity and health-related quality of life in multiple myeloma survivors: the PROFILES registry. *BMJ supportive & palliative care*. 2020;10(4):e35.
7. Cataldi S, Greco G, Mauro M, et al. Effect of Exercise on Cancer-Related Fatigue: A Systematic Review. *Journal of Human Sport and Exercise*. 2020;16.
8. Nielsen AM, Welch WA, Gavin KL, et al. Preferences for mHealth physical activity interventions during chemotherapy for breast cancer: a qualitative evaluation. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2020;28(4):1919-28.
9. Watson GA, Leonard GD. Prescribing Exercise for Cancer Survivors: Time for Physicians to Become More Proactive. *Irish medical journal*. 2020;113(2):25.
10. Hojman P, Gehl J, Christensen JF, et al. Molecular Mechanisms Linking Exercise to Cancer Prevention and Treatment. *Cell metabolism*. 2018;27(1):10-21.
11. Cannioto RA, Hutson A, Dighe S, et al. Physical Activity Before, During, and After Chemotherapy for High-Risk Breast Cancer: Relationships With Survival. *Journal of the National Cancer Institute*. 2021;113(1):54-63.
12. Gustafson MP, Wheatley-Guy CM, Rosenthal AC, et al. Exercise and the immune system: taking steps to improve responses to cancer immunotherapy. *J Immunother Cancer*. 2021;9(7).
13. Toohey K. Exercise in Cancer Care. *Seminars in oncology nursing*. 2020;36(5):151066.
14. Hayes SC, Newton RU, Spence RR, et al. The Exercise and Sports Science Australia position statement: Exercise medicine in cancer management. *Journal of science and medicine in sport*. 2019;22(11):1175-99.
15. Denlinger CS, Sanft T, Baker KS, et al. Survivorship, Version 2.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018;16(10):1216-47.
16. Newton RU, Taaffe DR, Galvao DA. Clinical Oncology Society of Australia position statement on exercise in cancer care. *The Medical journal of Australia*. 2019;210(1):54-e1.
17. Schmitz KH, Courneya KS, Matthews C, et al. American College of Sports Medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors. *Medicine and science in sports and exercise*. 2010;42(7):1409-26.
18. Clinton SK, Giovannucci EL, Hursting SD. The World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research Third Expert Report on Diet, Nutrition, Physical Activity, and Cancer: Impact and Future Directions. *The Journal of nutrition*. 2020;150(4):663-71.
19. Cho D, Park CL. Barriers to physical activity and healthy diet among breast cancer survivors: A multilevel perspective. *European journal of cancer care*. 2018;27(1).
20. Min J, Yoo S, Kim MJ, et al. Exercise participation, barriers, and preferences in Korean prostate cancer survivors. *Ethnicity & health*. 2021;26(8):1130-42.
21. Jiang C, Deng L, Karr MA, et al. Chronic comorbid conditions among adult cancer survivors in the United States: Results from the National Health Interview Survey, 2002-2018. *Cancer*. 2022;128(4):828-38.
22. Greenlee H, Shi Z, Sardo Molmenti CL, et al. Trends in Obesity Prevalence in Adults With a History of Cancer: Results From the US National Health Interview Survey, 1997 to 2014. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(26):3133-40.
23. Spence RR, Sandler CX, Newton RU, et al. Physical Activity and Exercise Guidelines for People With Cancer: Why Are They Needed, Who Should Use Them, and When? *Seminars in oncology nursing*. 2020;36(5):151075.

24. Nicol JL, Woodrow C, Burton NW, et al. Physical Activity in People with Multiple Myeloma: Associated Factors and Exercise Program Preferences. *Journal of clinical medicine*. 2020;9(10).
25. Eng L, Pringle D, Su J, et al. Patterns, perceptions, and perceived barriers to physical activity in adult cancer survivors. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2018;26(11):3755-63.
26. Cesari M, Pahor M, Lauretani F, et al. Skeletal muscle and mortality results from the InCHIANTI Study. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2009;64(3):377-84.
27. Tanimoto Y, Watanabe M, Sun W, et al. Association between sarcopenia and higher-level functional capacity in daily living in community-dwelling elderly subjects in Japan. *Archives of gerontology and geriatrics*. 2012;55(2):e9-13.
28. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age and ageing*. 2010;39(4):412-23.
29. Nelson ME, Rejeski WJ, Blair SN, et al. Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Medicine and science in sports and exercise*. 2007;39(8):1435-45.
30. Sousa N, Mendes R, Silva A, et al. Combined exercise is more effective than aerobic exercise in the improvement of fall risk factors: a randomized controlled trial in community-dwelling older men. *Clinical rehabilitation*. 2017;31(4):478-86.
31. Johnston AP, De Lisio M, Parise G. Resistance training, sarcopenia, and the mitochondrial theory of aging. *Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquee, nutrition et metabolisme*. 2008;33(1):191-9.
32. Breen L, Phillips SM. Interactions between exercise and nutrition to prevent muscle waste during ageing. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;75(3):708-15.
33. Steffl M, Bohannon RW, Sontakova L, et al. Relationship between sarcopenia and physical activity in older people: a systematic review and meta-analysis. *Clinical interventions in aging*. 2017;12:835-45.
34. Beaudart C, Dawson A, Shaw SC, et al. Nutrition and physical activity in the prevention and treatment of sarcopenia: systematic review. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2017;28(6):1817-33.
35. Shachar SS, Williams GR. The Obesity Paradox in Cancer-Moving beyond BMI-Response. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2017;26(6):981.
36. Shachar SS, Williams GR, Muss HB, et al. Prognostic value of sarcopenia in adults with solid tumours: A meta-analysis and systematic review. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2016;57:58-67.
37. Dhanapal R, Saraswathi T, Govind RN. Cancer cachexia. *Journal of oral and maxillofacial pathology : JOMFP*. 2011;15(3):257-60.
38. Fearon K, Strasser F, Anker SD, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *The Lancet Oncology*. 2011;12(5):489-95.
39. Newman AB, Kupelian V, Visser M, et al. Sarcopenia: alternative definitions and associations with lower extremity function. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2003;51(11):1602-9.
40. Muscaritoli M, Anker SD, Argilés J, et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) "cachexia-anorexia in chronic wasting diseases" and "nutrition in geriatrics". *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2010;29(2):154-9.
41. Fielding RA, Vellas B, Evans WJ, et al. Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. International working group on sarcopenia. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2011;12(4):249-56.
42. Morley JE, Abbatecola AM, Argiles JM, et al. Sarcopenia with limited mobility: an international consensus. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2011;12(6):403-9.
43. Chen LK, Liu LK, Woo J, et al. Sarcopenia in Asia: consensus report of the Asian Working Group for Sarcopenia. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2014;15(2):95-101.
44. Studenski SA, Peters KW, Alley DE, et al. The FNIH sarcopenia project: rationale, study description, conference recommendations, and final estimates. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2014;69(5):547-58.
45. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age and ageing*. 2019;48(1):16-31.

46. Bhasin S, Travison TG, Manini TM, et al. Sarcopenia Definition: The Position Statements of the Sarcopenia Definition and Outcomes Consortium. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2020;68(7):1410-8.
47. Fearon KC, Voss AC, Hustead DS. Definition of cancer cachexia: effect of weight loss, reduced food intake, and systemic inflammation on functional status and prognosis. *The American journal of clinical nutrition*. 2006;83(6):1345-50.
48. Evans WJ, Morley JE, Argilés J, et al. Cachexia: a new definition. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2008;27(6):793-9.
49. Bozzetti F, Mariani L. Defining and classifying cancer cachexia: a proposal by the SCRINIO Working Group. *JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition*. 2009;33(4):361-7.
50. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2017;36(1):49-64.
51. Arends J, Strasser F, Gonella S, et al. Cancer cachexia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines(☆). *ESMO open*. 2021;6(3):100092.
52. Lim S, Brown JL, Washington TA, et al. Development and progression of cancer cachexia: Perspectives from bench to bedside. *Sports medicine and health science*. 2020;2(4):177-85.
53. von Haehling S, Anker SD. Cachexia as a major underestimated and unmet medical need: facts and numbers. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. 2010;1(1):1-5.
54. Smith BD, Smith GL, Hurria A, et al. Future of cancer incidence in the United States: burdens upon an aging, changing nation. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(17):2758-65.
55. Sun H, Sudip T, Fu X, et al. Cachexia is associated with depression, anxiety and quality of life in cancer patients. *BMJ supportive & palliative care*. 2023;13(e1):e129-e35.
56. Fearon KC, Glass DJ, Guttridge DC. Cancer cachexia: mediators, signaling, and metabolic pathways. *Cell metabolism*. 2012;16(2):153-66.
57. Setiawan T, Sari IN, Wijaya YT, et al. Cancer cachexia: molecular mechanisms and treatment strategies. *J Hematol Oncol*. 2023;16(1):54.
58. Tazi E, Errihani H. Treatment of cachexia in oncology. *Indian journal of palliative care*. 2010;16(3):129-37.
59. Tanaka K, Nakamura S, Narimatsu H. Nutritional Approach to Cancer Cachexia: A Proposal for Dietitians. *Nutrients*. 2022;14(2):345.
60. Hardee JP, Counts BR, Carson JA. Understanding the Role of Exercise in Cancer Cachexia Therapy. *American journal of lifestyle medicine*. 2019;13(1):46-60.
61. Roeland EJ, Bohlke K, Baracos VE, et al. Management of Cancer Cachexia: ASCO Guideline. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2020;38(21):2438-53.
62. Filis P, Tzavellas NP, Stagikas D, et al. Longitudinal Muscle Biopsies Reveal Inter- and Intra-Subject Variability in Cancer Cachexia: Paving the Way for Biopsy-Guided Tailored Treatment. *Cancers*. 2024;16(5):1075.
63. Setiawan T, Sari IN, Wijaya YT, et al. Cancer cachexia: molecular mechanisms and treatment strategies. *Journal of Hematology & Oncology*. 2023;16(1):54.
64. Saeidnia S, Manayi A, Abdollahi M. From in vitro Experiments to in vivo and Clinical Studies; Pros and Cons. *Current drug discovery technologies*. 2015;12(4):218-24.
65. Bilodeau PA, Coyne ES, Wing SS. The ubiquitin proteasome system in atrophying skeletal muscle: roles and regulation. *American journal of physiology Cell physiology*. 2016;311(3):C392-403.
66. Solomon V, Goldberg AL. Importance of the ATP-ubiquitin-proteasome pathway in the degradation of soluble and myofibrillar proteins in rabbit muscle extracts. *The Journal of biological chemistry*. 1996;271(43):26690-7.
67. Hershko A, Ciechanover A, Varshavsky A. Basic Medical Research Award. The ubiquitin system. *Nature medicine*. 2000;6(10):1073-81.
68. Glass DJ. Signalling pathways that mediate skeletal muscle hypertrophy and atrophy. *Nature cell biology*. 2003;5(2):87-90.
69. Duan S, Pagano M. Ubiquitin ligases in cancer: Functions and clinical potentials. *Cell Chem Biol*. 2021;28(7):918-33.
70. Yang W, Huang J, Wu H, et al. Molecular mechanisms of cancer cachexia-induced muscle atrophy (Review). *Molecular medicine reports*. 2020;22(6):4967-80.
71. Bowen TS, Schuler G, Adams V. Skeletal muscle wasting in cachexia and sarcopenia: molecular pathophysiology and impact of exercise training. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. 2015;6(3):197-207.

72. Clarke BA, Drujan D, Willis MS, et al. The E3 Ligase MuRF1 degrades myosin heavy chain protein in dexamethasone-treated skeletal muscle. *Cell metabolism*. 2007;6(5):376-85.
73. Rom O, Reznick AZ. The role of E3 ubiquitin-ligases MuRF-1 and MAFbx in loss of skeletal muscle mass. *Free radical biology & medicine*. 2016;98:218-30.
74. Kaisari S, Rom O, Aizenbud D, et al. Involvement of NF- κ B and muscle specific E3 ubiquitin ligase MuRF1 in cigarette smoke-induced catabolism in C2 myotubes. *Advances in experimental medicine and biology*. 2013;788:7-17.
75. McClung JM, Judge AR, Powers SK, et al. p38 MAPK links oxidative stress to autophagy-related gene expression in cachectic muscle wasting. *American journal of physiology Cell physiology*. 2010;298(3):C542-9.
76. Neshan M, Tsilimigras DI, Han X, et al. Molecular Mechanisms of Cachexia: A Review. 2024;13(3):252.
77. Bonaldo P, Sandri M. Cellular and molecular mechanisms of muscle atrophy. *Disease models & mechanisms*. 2013;6(1):25-39.
78. Masiero E, Agatea L, Mammucari C, et al. Autophagy is required to maintain muscle mass. *Cell metabolism*. 2009;10(6):507-15.
79. Mizushima N, Yamamoto A, Matsui M, et al. In vivo analysis of autophagy in response to nutrient starvation using transgenic mice expressing a fluorescent autophagosome marker. *Molecular biology of the cell*. 2004;15(3):1101-11.
80. Tardif N, Klaude M, Lundell L, et al. Autophagic-lysosomal pathway is the main proteolytic system modified in the skeletal muscle of esophageal cancer patients. *The American journal of clinical nutrition*. 2013;98(6):1485-92.
81. Mammucari C, Milan G, Romanello V, et al. FoxO3 controls autophagy in skeletal muscle in vivo. *Cell metabolism*. 2007;6(6):458-71.
82. Li W, Swiderski K, Murphy KT, et al. Role for Plant-Derived Antioxidants in Attenuating Cancer Cachexia. 2022;11(2):183.
83. Penna F, Baccino FM, Costelli P. Coming back: autophagy in cachexia. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*. 2014;17(3):241-6.
84. Ragni M, Fornelli C, Nisoli E, et al. Amino Acids in Cancer and Cachexia: An Integrated View. *Cancers*. 2022;14(22):5691.
85. Ballarò R, Beltrà M, De Lucia S, et al. Moderate exercise in mice improves cancer plus chemotherapy-induced muscle wasting and mitochondrial alterations. *Faseb j*. 2019;33(4):5482-94.
86. Penna F, Costamagna D, Fanzani A, et al. Muscle wasting and impaired myogenesis in tumor bearing mice are prevented by ERK inhibition. *PloS one*. 2010;5(10):e13604.
87. Pin F, Novinger LJ, Huot JR, et al. PDK4 drives metabolic alterations and muscle atrophy in cancer cachexia. *Faseb j*. 2019;33(6):7778-90.
88. Huot JR, Novinger LJ, Pin F, et al. Formation of colorectal liver metastases induces musculoskeletal and metabolic abnormalities consistent with exacerbated cachexia. 2020;5(9):e136687.
89. Bentzinger CF, Romanino K, Cloëtta D, et al. Skeletal muscle-specific ablation of raptor, but not of rictor, causes metabolic changes and results in muscle dystrophy. *Cell metabolism*. 2008;8(5):411-24.
90. Guridi M, Tintignac LA, Lin S, et al. Activation of mTORC1 in skeletal muscle regulates whole-body metabolism through FGF21. *Science signaling*. 2015;8(402):ra113.
91. White JP, Puppia MJ, Gao S, et al. Muscle mTORC1 suppression by IL-6 during cancer cachexia: a role for AMPK. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2013;304(10):E1042-52.
92. Schmidt M, Poser C, von Maltzahn J. Wnt7a Counteracts Cancer Cachexia. *Molecular therapy oncolytics*. 2020;16:134-46.
93. Russell SJ, Schneider MF. Alternative signaling pathways from IGF1 or insulin to AKT activation and FOXO1 nuclear efflux in adult skeletal muscle fibers. *The Journal of biological chemistry*. 2020;295(45):15292-306.
94. Honors MA, Kinzig KP. The role of insulin resistance in the development of muscle wasting during cancer cachexia. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. 2012;3(1):5-11.
95. Dev R, Bruera E, Dalal S. Insulin resistance and body composition in cancer patients. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2018;29(suppl_2):ii18-ii26.
96. Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ, et al. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nature reviews Immunology*. 2011;11(9):607-15.
97. Argilés JM, Fontes-Oliveira CC, Toledo M, et al. Cachexia: a problem of energetic inefficiency. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. 2014;5(4):279-86.

98. Gomes-Marcondes MC, Honma HN, Areas MA, et al. Effect of Walker 256 tumor growth on intestinal absorption of leucine, methionine and glucose in newly weaned and mature rats. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas*. 1998;31(10):1345-8.
99. van de Worp W, Schols A, Theys J, et al. Nutritional Interventions in Cancer Cachexia: Evidence and Perspectives From Experimental Models. *Frontiers in nutrition*. 2020;7:601329.
100. Miller KD, Nogueira L, Devasia T, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2022. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2022;72(5):409-36.
101. Fitzmaurice C, Abate D, Abbasi N, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA oncology*. 2019;5(12):1749-68.
102. Miller KD, Nogueira L, Mariotto AB, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2019;69(5):363-85.
103. World Health Organization (WHO), Global cancer burden growing, amidst mounting need for services: <https://www.who.int/news/item/01-02-2024-global-cancer-burden-growing-amidst-mounting-need-for-services> (accessed 25/3/2024).
104. Carver JR, Shapiro CL, Ng A, et al. American Society of Clinical Oncology clinical evidence review on the ongoing care of adult cancer survivors: cardiac and pulmonary late effects. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(25):3991-4008.
105. Stein KD, Syrjala KL, Andrykowski MA. Physical and psychological long-term and late effects of cancer. *Cancer*. 2008;112(11 Suppl):2577-92.
106. Lee IM, Shiroma EJ, Lobelo F, et al. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet (London, England)*. 2012;380(9838):219-29.
107. Holmes MD, Chen WY, Feskanich D, et al. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. *Jama*. 2005;293(20):2479-86.
108. Pierce JP, Stefanick ML, Flatt SW, et al. Greater survival after breast cancer in physically active women with high vegetable-fruit intake regardless of obesity. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(17):2345-51.
109. Meyerhardt JA, Heseltine D, Niedzwiecki D, et al. Impact of physical activity on cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer: findings from CALGB 89803. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(22):3535-41.
110. Guercio BJ, Zhang S, Ou FS, et al. Associations of Physical Activity With Survival and Progression in Metastatic Colorectal Cancer: Results From Cancer and Leukemia Group B (Alliance)/SWOG 80405. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2019;37(29):2620-31.
111. Fuller JT, Hartland MC, Maloney LT, et al. Therapeutic effects of aerobic and resistance exercises for cancer survivors: a systematic review of meta-analyses of clinical trials. *British journal of sports medicine*. 2018;52(20):1311.
112. National Institutes of Health (NIH), Cancer Survivors and Physical Activity: https://progressreport.cancer.gov/after/physical_activity (accessed 25/3/2024) [
113. Cao C, Friedenreich CM, Yang L. Association of Daily Sitting Time and Leisure-Time Physical Activity With Survival Among US Cancer Survivors. *JAMA oncology*. 2022;8(3):395-403.
114. ESMO handbook of rehabilitation during cancer treatment and follow-up, 2014: <https://oncologypro.esmo.org/content/download/47581/870297/file/2014-ESMO-Handbook-of-Rehabilitation-During-Cancer-Treatment-and-Follow-Up-Chapter1.pdf> (accessed 25/3/2024).
115. NCCN guidelines for patients, Survivorship care for healthy living, 2024: <https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/survivorship-hl-patient.pdf> (accessed 25/3/2024).
116. Ligibel JA, Bohlke K, May AM, et al. Exercise, Diet, and Weight Management During Cancer Treatment: ASCO Guideline. 2022;40(22):2491-507.
117. Rock CL, Thomson CA, Sullivan KR, et al. American Cancer Society nutrition and physical activity guideline for cancer survivors. 2022;72(3):230-62.
118. Campbell KL, Winters-Stone KM, Wiskemann J, et al. Exercise Guidelines for Cancer Survivors: Consensus Statement from International Multidisciplinary Roundtable. *Medicine and science in sports and exercise*. 2019;51(11):2375-90.
119. Patel AV, Friedenreich CM, Moore SC, et al. American College of Sports Medicine Roundtable Report on Physical Activity, Sedentary Behavior, and Cancer Prevention and Control. *Medicine and science in sports and exercise*. 2019;51(11):2391-402.

120. Zhou X, Yang Y, Li C, et al. What information can we gain from the quality appraisal of guidelines with physical activity recommendations for cancer patients? A systematic review using the AGREE II and AGREE-REX tools. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2023;31(1):97.
121. Stout NL, Santa Mina D, Lyons KD, et al. A systematic review of rehabilitation and exercise recommendations in oncology guidelines. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2021;71(2):149-75.
122. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Annals of internal medicine*. 2009;151(4):264-9, w64.
123. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ (Clinical research ed)*. 2017;358:j4008.
124. Theodoratou E, Timofeeva M, Li X, et al. Nature, Nurture, and Cancer Risks: Genetic and Nutritional Contributions to Cancer. *Annual review of nutrition*. 2017;37:293-320.
125. Bellou V, Belbasis L, Tzoulaki I, et al. Risk factors for type 2 diabetes mellitus: An exposure-wide umbrella review of meta-analyses. *PloS one*. 2018;13(3):e0194127.
126. Ferrans CE. Differences in what quality-of-life instruments measure. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*. 2007(37):22-6.
127. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ (Clinical research ed)*. 2008;336(7650):924-6.
128. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Controlled clinical trials*. 1986;7(3):177-88.
129. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, et al. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ (Clinical research ed)*. 2003;327(7414):557-60.
130. Riley RD, Higgins JP, Deeks JJ. Interpretation of random effects meta-analyses. *BMJ (Clinical research ed)*. 2011;342:d549.
131. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ (Clinical research ed)*. 1997;315(7109):629-34.
132. Sterne JA, Sutton AJ, Ioannidis JP, et al. Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ (Clinical research ed)*. 2011;343:d4002.
133. Ioannidis JP, Trikalinos TA. An exploratory test for an excess of significant findings. *Clinical trials (London, England)*. 2007;4(3):245-53.
134. Tsilidis KK, Kasimis JC, Lopez DS, et al. Type 2 diabetes and cancer: umbrella review of meta-analyses of observational studies. *BMJ (Clinical research ed)*. 2015;350:g7607.
135. Rosenberg MS. The file-drawer problem revisited: a general weighted method for calculating fail-safe numbers in meta-analysis. *Evolution; international journal of organic evolution*. 2005;59(2):464-8.
136. Roloff V, Higgins JP, Sutton AJ. Planning future studies based on the conditional power of a meta-analysis. *Statistics in medicine*. 2013;32(1):11-24.
137. Cariolou M, Abar L, Aune D, et al. Postdiagnosis recreational physical activity and breast cancer prognosis: Global Cancer Update Programme (CUP Global) systematic literature review and meta-analysis. *International journal of cancer*. 2023;152(4):600-15.
138. Miyamoto T, Nagao A, Okumura N, et al. Effect of Post-diagnosis Physical Activity on Breast Cancer Recurrence: a Systematic Review and Meta-analysis. *Current oncology reports*. 2022;24(11):1645-59.
139. Brown JC, Huedo-Medina TB, Pescatello LS, et al. Efficacy of exercise interventions in modulating cancer-related fatigue among adult cancer survivors: a meta-analysis. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2011;20(1):123-33.
140. Aune D, Markozannes G, Abar L, et al. Physical Activity and Health-Related Quality of Life in Women With Breast Cancer: A Meta-Analysis. *JNCI cancer spectrum*. 2022;6(6).
141. Soares Falcetta F, de Araújo Vianna Träsel H, de Almeida FK, et al. Effects of physical exercise after treatment of early breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2018;170(3):455-76.
142. Zhu G, Zhang X, Wang Y, et al. Effects of exercise intervention in breast cancer survivors: a meta-analysis of 33 randomized controlled trials. *Onco Targets Ther*. 2016;9:2153-68.
143. Cheema BS, Kilbreath SL, Fahey PP, et al. Safety and efficacy of progressive resistance training in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;148(2):249-68.

144. Andersen HH, Vinther A, Lund CM, et al. Effectiveness of different types, delivery modes and extensiveness of exercise in patients with breast cancer receiving systemic treatment - A systematic review and meta-analysis. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2022;178:103802.
145. Reverte-Pagola G, Sánchez-Trigo H, Saxton J, et al. Supervised and Non-Supervised Exercise Programs for the Management of Cancer-Related Fatigue in Women with Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers*. 2022;14(14).
146. Andersen MF, Midtgaard J, Bjerre ED. Do Patients with Prostate Cancer Benefit from Exercise Interventions? A Systematic Review and Meta-Analysis. *International journal of environmental research and public health*. 2022;19(2).
147. Vashistha V, Singh B, Kaur S, et al. The Effects of Exercise on Fatigue, Quality of Life, and Psychological Function for Men with Prostate Cancer: Systematic Review and Meta-analyses. *Eur Urol Focus*. 2016;2(3):284-95.
148. Ussing A, Mikkelsen MK, Villumsen BR, et al. Supervised exercise therapy compared with no exercise therapy to reverse debilitating effects of androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Prostate cancer and prostatic diseases*. 2022;25(3):491-506.
149. Qiu S, Jiang C, Zhou L. Physical activity and mortality in patients with colorectal cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. *European journal of cancer prevention : the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)*. 2020;29(1):15-26.
150. Markozannes G, Becerra-Tomás N, Cariolou M, et al. Post-diagnosis physical activity and sedentary behaviour and colorectal cancer prognosis: a Global Cancer Update Programme (CUP Global) systematic literature review and meta-analysis. 2024.
151. Wang L, Yu M, Ma Y, et al. Effect of Pulmonary Rehabilitation on Postoperative Clinical Status in Patients with Lung Cancer and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM*. 2022;2022:4133237.
152. Pu CY, Batarseh H, Zafron ML, et al. Effects of Preoperative Breathing Exercise on Postoperative Outcomes for Patients With Lung Cancer Undergoing Curative Intent Lung Resection: A Meta-analysis. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2021;102(12):2416-27.e4.
153. Bernal JDK, Recchia F, Yu DJ, et al. Physical activity and exercise for cancer-related cognitive impairment among individuals affected by childhood cancer: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Child & adolescent health*. 2023;7(1):47-58.
154. Cavalheri V, Burtin C, Formico VR, et al. Exercise training undertaken by people within 12 months of lung resection for non-small cell lung cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2019;6(6):Cd009955.
155. Clifford B, Koizumi S, Wewege MA, et al. The Effect of Resistance Training on Body Composition During and After Cancer Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports medicine (Auckland, NZ)*. 2021;51(12):2527-46.
156. de Oliveira Vacchi C, Martha BA, Macagnan FE. Effect of inspiratory muscle training associated or not to physical rehabilitation in preoperative anatomic pulmonary resection: a systematic review and meta-analysis. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2022;30(2):1079-92.
157. Furmaniak AC, Menig M, Markes MH. Exercise for women receiving adjuvant therapy for breast cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2016;9(9):Cd005001.
158. Granger C, Cavalheri V. Preoperative exercise training for people with non-small cell lung cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2022;9(9):Cd012020.
159. Gravier FE, Smondack P, Prieur G, et al. Effects of exercise training in people with non-small cell lung cancer before lung resection: a systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2022;77(5):486-96.
160. Knips L, Bergenthal N, Streckmann F, et al. Aerobic physical exercise for adult patients with haematological malignancies. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2019;1(1):Cd009075.
161. Machado P, Morgado M, Raposo J, et al. Effectiveness of exercise training on cancer-related fatigue in colorectal cancer survivors: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2022;30(7):5601-13.
162. McGettigan M, Cardwell CR, Cantwell MM, et al. Physical activity interventions for disease-related physical and mental health during and following treatment in people with non-advanced colorectal cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2020;5(5):Cd012864.
163. Molenaar CJ, van Rooijen SJ, Fokkenrood HJ, et al. Prehabilitation versus no prehabilitation to improve functional capacity, reduce postoperative complications and improve quality of life in colorectal cancer surgery. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2022;5:Cd013259.

164. Pérez IMM, Pérez SEM, García RP, et al. Exercise-based rehabilitation on functionality and quality of life in head and neck cancer survivors. A systematic review and meta-analysis. *Scientific reports*. 2023;13(1):8523.
165. Redemski T, Hamilton DG, Schuler S, et al. Rehabilitation for Women Undergoing Breast Cancer Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Effectiveness of Early, Unrestricted Exercise Programs on Upper Limb Function. *Clin Breast Cancer*. 2022;22(7):650-65.
166. Stuiver MM, ten Tusscher MR, Agasi-Idenburg CS, et al. Conservative interventions for preventing clinically detectable upper-limb lymphoedema in patients who are at risk of developing lymphoedema after breast cancer therapy. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015;2015(2):Cd009765.
167. Voorn MJJ, Franssen RFW, Hoozeboom TJ, et al. Evidence base for exercise prehabilitation suggests favourable outcomes for patients undergoing surgery for non-small cell lung cancer despite being of low therapeutic quality: a systematic review and meta-analysis. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2023;49(5):879-94.
168. Xu W, Yang L, Wang Y, et al. Effects of exercise interventions for physical fitness, fatigue, and quality of life in adult hematologic malignancy patients without receiving hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2022;30(9):7099-118.
169. Yang L, Morielli AR, Heer E, et al. Effects of Exercise on Cancer Treatment Efficacy: A Systematic Review of Preclinical and Clinical Studies. *Cancer research*. 2021;81(19):4889-95.
170. Ashcraft KA, Peace RM, Betof AS, et al. Efficacy and Mechanisms of Aerobic Exercise on Cancer Initiation, Progression, and Metastasis: A Critical Systematic Review of In Vivo Preclinical Data. *Cancer research*. 2016;76(14):4032-50.
171. Wiggins JM, Opoku-Acheampong AB, Baumfalk DR, et al. Exercise and the Tumor Microenvironment: Potential Therapeutic Implications. *Exercise and sport sciences reviews*. 2018;46(1):56-64.
172. Rock CL, Thomson CA, Sullivan KR, et al. American Cancer Society nutrition and physical activity guideline for cancer survivors. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2022;72(3):230-62.
173. Catt S, Starkings R, Shilling V, et al. Patient-reported outcome measures of the impact of cancer on patients' everyday lives: a systematic review. *Journal of cancer survivorship : research and practice*. 2017;11(2):211-32.
174. Hofman M, Ryan JL, Figueroa-Moseley CD, et al. Cancer-related fatigue: the scale of the problem. *The oncologist*. 2007;12 Suppl 1:4-10.
175. Binkley JM, Harris SR, Levangie PK, et al. Patient perspectives on breast cancer treatment side effects and the prospective surveillance model for physical rehabilitation for women with breast cancer. *Cancer*. 2012;118(8 Suppl):2207-16.
176. Althoff T, Sosič R, Hicks JL, et al. Large-scale physical activity data reveal worldwide activity inequality. *Nature*. 2017;547(7663):336-9.
177. Liu MG, Davis GM, Kilbreath SL, et al. Physical activity interventions using behaviour change theories for women with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Journal of cancer survivorship : research and practice*. 2022;16(5):1127-48.
178. Meyer-Schwickerath C, Morawietz C, Baumann FT, et al. Efficacy of face-to-face behavior change counseling interventions on physical activity behavior in cancer survivors - a systematic review and meta-analysis. *Disability and rehabilitation*. 2022;44(19):5386-401.
179. McDonough MH, Beselt LJ, Kronlund LJ, et al. Social support and physical activity for cancer survivors: a qualitative review and meta-study. *Journal of cancer survivorship : research and practice*. 2021;15(5):713-28.
180. Singh B, Zopf EM, Howden EJ. Effect and feasibility of wearable physical activity trackers and pedometers for increasing physical activity and improving health outcomes in cancer survivors: A systematic review and meta-analysis. *Journal of sport and health science*. 2022;11(2):184-93.
181. Pudkasam S, Feehan J, Talevski J, et al. Motivational strategies to improve adherence to physical activity in breast cancer survivors: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. 2021;152:32-47.
182. Gubler-Gut BE, Pöhlmann J, Flatz A, et al. Cost-effectiveness of physical activity interventions in cancer survivors of developed countries: a systematic review. *Journal of cancer survivorship : research and practice*. 2021;15(6):961-75.
183. Ha D, Kerr J, Ries AL, et al. A Model-Based Cost-Effectiveness Analysis of an Exercise Program for Lung Cancer Survivors After Curative-Intent Treatment. *American journal of physical medicine & rehabilitation*. 2020;99(3):233-40.

184. May AM, Bosch MJ, Velthuis MJ, et al. Cost-effectiveness analysis of an 18-week exercise programme for patients with breast and colon cancer undergoing adjuvant chemotherapy: the randomised PACT study. *BMJ open*. 2017;7(3):e012187.
185. Sandler CX, Matsuyama M, Jones TL, et al. Physical activity and exercise in adults diagnosed with primary brain cancer: a systematic review. *Journal of neuro-oncology*. 2021;153(1):1-14.
186. Lee MK, Oh J. Patient-Reported Outcomes of Regular Aerobic Exercise in Gastric Cancer. *Cancers*. 2021;13(9).
187. Rose GL, Stewart EM, Clifford BK, et al. Efficacy of exercise interventions for women during and after gynaecological cancer treatment - a systematic scoping review. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2023;31(6):342.
188. Cao C, Wang N, Liu R, et al. Leisure-time physical activity, daily sitting time, and mortality among US skin cancer survivors. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2023;31(12):718.
189. Choy KT, Lam K, Kong JC. Exercise and colorectal cancer survival: an updated systematic review and meta-analysis. *International journal of colorectal disease*. 2022;37(8):1751-8.
190. Sanft T, Harrigan M, McGowan C, et al. Randomized Trial of Exercise and Nutrition on Chemotherapy Completion and Pathologic Complete Response in Women With Breast Cancer: The Lifestyle, Exercise, and Nutrition Early After Diagnosis Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2023;41(34):5285-95.
191. Baker JL, Di Meglio A, Gbenou AS, et al. Association between physical activity and neoadjuvant chemotherapy completion and pathologic complete response in primary breast cancer: the CANTO study. *British journal of cancer*. 2022;127(5):886-91.
192. de Boniface J, Altena R, Haddad Ringborg C, et al. Physical exercise during neoadjuvant chemotherapy for breast cancer as a mean to increase pathological complete response rates: Trial protocol of the randomized Neo-ACT trial. *PloS one*. 2022;17(10):e0274804.
193. Anker SD, Morley JE, von Haehling S. Welcome to the ICD-10 code for sarcopenia. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. 2016;7(5):512-4.
194. Walston JD. Sarcopenia in older adults. *Current opinion in rheumatology*. 2012;24(6):623-7.
195. Rosenberg IH. Summary comments. *The American journal of clinical nutrition*. 1989;50(5):1231-3.
196. Cruz-Jentoft AJ, Sayer AA. Sarcopenia. *Lancet (London, England)*. 2019;393(10191):2636-46.
197. Carvalho do Nascimento PR, Bilodeau M, Poitras S. How do we define and measure sarcopenia? A meta-analysis of observational studies. *Age and ageing*. 2021;50(6):1906-13.
198. Petermann-Rocha F, Balntzi V, Gray SR, et al. Global prevalence of sarcopenia and severe sarcopenia: a systematic review and meta-analysis. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. 2022;13(1):86-99.
199. Tsekoura M, Kastrinis A, Katsoulaki M, et al. Sarcopenia and Its Impact on Quality of Life. *Advances in experimental medicine and biology*. 2017;987:213-8.
200. Yuan S, Larsson SC. Epidemiology of sarcopenia: Prevalence, risk factors, and consequences. *Metabolism: clinical and experimental*. 2023;144:155533.
201. Williams GR, Dunne RF, Giri S, et al. Sarcopenia in the Older Adult With Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2021;39(19):2068-78.
202. Sun MY, Chang CL, Lu CY, et al. Sarcopenia as an Independent Risk Factor for Specific Cancers: A Propensity Score-Matched Asian Population-Based Cohort Study. *Nutrients*. 2022;14(9).
203. Kim YM, Kim JH, Baik SJ, et al. Sarcopenia and Sarcopenic Obesity as Novel Risk Factors for Gastric Carcinogenesis: A Health Checkup Cohort Study. *Frontiers in oncology*. 2019;9:1249.
204. Bano G, Trevisan C, Carraro S, et al. Inflammation and sarcopenia: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. 2017;96:10-5.
205. Giovannini S, Brau F, Forino R, et al. Sarcopenia: Diagnosis and Management, State of the Art and Contribution of Ultrasound. *Journal of clinical medicine*. 2021;10(23).
206. Sudlow C, Gallacher J, Allen N, et al. UK biobank: an open access resource for identifying the causes of a wide range of complex diseases of middle and old age. *PLoS medicine*. 2015;12(3):e1001779.
207. Arnold CM, Warkentin KD, Chilibeck PD, et al. The reliability and validity of handheld dynamometry for the measurement of lower-extremity muscle strength in older adults. *Journal of strength and conditioning research*. 2010;24(3):815-24.
208. Dodds RM, Granic A, Robinson SM, et al. Sarcopenia, long-term conditions, and multimorbidity: findings from UK Biobank participants. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. 2020;11(1):62-8.

209. Syddall HE, Westbury LD, Cooper C, et al. Self-reported walking speed: a useful marker of physical performance among community-dwelling older people? *Journal of the American Medical Directors Association*. 2015;16(4):323-8.
210. Razali NM, Wah YBJ. *Josm, analytics*. Power comparisons of shapiro-wilk, kolmogorov-smirnov, lilliefors and anderson-darling tests. 2011;2(1):21-33.
211. Efron B. The Efficiency of Cox's Likelihood Function for Censored Data. *Journal of the American Statistical Association*. 1977;72(359):557-65.
212. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. 1995;57(1):289-300.
213. Bartsch H, Nair J. Chronic inflammation and oxidative stress in the genesis and perpetuation of cancer: role of lipid peroxidation, DNA damage, and repair. *Langenbeck's archives of surgery*. 2006;391(5):499-510.
214. Listrat A, Lebreton B, Louveau I, et al. How Muscle Structure and Composition Influence Meat and Flesh Quality. *ScientificWorldJournal*. 2016;2016:3182746.
215. Merz KE, Thurmond DC. Role of Skeletal Muscle in Insulin Resistance and Glucose Uptake. *Comprehensive Physiology*. 2020;10(3):785-809.
216. Crawley DJ, Holmberg L, Melvin JC, et al. Serum glucose and risk of cancer: a meta-analysis. *BMC cancer*. 2014;14:985.
217. Huang Y, Cai X, Qiu M, et al. Prediabetes and the risk of cancer: a meta-analysis. *Diabetologia*. 2014;57(11):2261-9.
218. Yang X, Bi P, Kuang S. Fighting obesity: When muscle meets fat. *Adipocyte*. 2014;3(4):280-9.
219. McPherron AC, Guo T, Bond ND, et al. Increasing muscle mass to improve metabolism. *Adipocyte*. 2013;2(2):92-8.
220. Lengyel E, Makowski L, DiGiovanni J, et al. Cancer as a Matter of Fat: The Crosstalk between Adipose Tissue and Tumors. *Trends Cancer*. 2018;4(5):374-84.
221. Rogeri PS, Gasparini SO, Martins GL, et al. Crosstalk Between Skeletal Muscle and Immune System: Which Roles Do IL-6 and Glutamine Play? *Frontiers in physiology*. 2020;11:582258.
222. Shurin MR. Cancer as an immune-mediated disease. *ImmunoTargets and therapy*. 2012;1:1-6.
223. Parra-Soto S, Pell JP, Celis-Morales C, et al. Absolute and relative grip strength as predictors of cancer: prospective cohort study of 445 552 participants in UK Biobank. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. 2022;13(1):325-32.
224. Jeong SM, Lee DH, Giovannucci EL. Predicted lean body mass, fat mass and risk of lung cancer: prospective US cohort study. *European journal of epidemiology*. 2019;34(12):1151-60.
225. He Q, Xia B, Liu A, et al. Association of body composition with risk of overall and site-specific cancers: A population-based prospective cohort study. *International journal of cancer*. 2021;149(7):1435-47.
226. Salerno EA, Saint-Maurice PF, Willis EA, et al. Ambulatory Function and Mortality among Cancer Survivors in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2021;30(4):690-8.
227. Abellan van Kan G, Rolland Y, Andrieu S, et al. Gait speed at usual pace as a predictor of adverse outcomes in community-dwelling older people an International Academy on Nutrition and Aging (IANA) Task Force. *The journal of nutrition, health & aging*. 2009;13(10):881-9.
228. Prado CM, Lieffers JR, McCargar LJ, et al. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *The Lancet Oncology*. 2008;9(7):629-35.
229. Link JC, Reue K. Genetic Basis for Sex Differences in Obesity and Lipid Metabolism. *Annual review of nutrition*. 2017;37:225-45.
230. Winkler TW, Justice AE, Graff M, et al. The Influence of Age and Sex on Genetic Associations with Adult Body Size and Shape: A Large-Scale Genome-Wide Interaction Study. *PLoS genetics*. 2015;11(10):e1005378.
231. Janssen I, Heymsfield SB, Wang ZM, et al. Skeletal muscle mass and distribution in 468 men and women aged 18-88 yr. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 2000;89(1):81-8.
232. Nuzzo JL. Narrative Review of Sex Differences in Muscle Strength, Endurance, Activation, Size, Fiber Type, and Strength Training Participation Rates, Preferences, Motivations, Injuries, and Neuromuscular Adaptations. *Journal of strength and conditioning research*. 2023;37(2):494-536.
233. Lundsgaard AM, Kiens B. Gender differences in skeletal muscle substrate metabolism - molecular mechanisms and insulin sensitivity. *Frontiers in endocrinology*. 2014;5:195.

234. Dehesh T, Fadaghi S, Seyedi M, et al. The relation between obesity and breast cancer risk in women by considering menstruation status and geographical variations: a systematic review and meta-analysis. *BMC women's health*. 2023;23(1):392.
235. Dent E, Morley JE, Cruz-Jentoft AJ, et al. International Clinical Practice Guidelines for Sarcopenia (ICFSR): Screening, Diagnosis and Management. *The journal of nutrition, health & aging*. 2018;22(10):1148-61.
236. Aapro M, Arends J, Bozzetti F, et al. Early recognition of malnutrition and cachexia in the cancer patient: a position paper of a European School of Oncology Task Force. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2014;25(8):1492-9.
237. Poisson J, Martinez-Tapia C, Heitz D, et al. Prevalence and prognostic impact of cachexia among older patients with cancer: a nationwide cross-sectional survey (NutriAgeCancer). *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. 2021;12(6):1477-88.
238. Fearon KC. Cancer cachexia: developing multimodal therapy for a multidimensional problem. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2008;44(8):1124-32.
239. Argilés JM, Busquets S, Stemmler B, et al. Cancer cachexia: understanding the molecular basis. *Nature reviews Cancer*. 2014;14(11):754-62.
240. Filis P, Kyrochristos I, Korakaki E, et al. Longitudinal ctDNA profiling in precision oncology and immuno-oncology. *Drug discovery today*. 2023;28(4):103540.
241. Porporato PE. Understanding cachexia as a cancer metabolism syndrome. *Oncogenesis*. 2016;5(2):e200.
242. Morigny P, Zuber J, Haid M, et al. High levels of modified ceramides are a defining feature of murine and human cancer cachexia. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. 2020;11(6):1459-75.
243. Xie H, Ruan G, Wei L, et al. Comprehensive comparison of the prognostic value of systemic inflammation biomarkers for cancer cachexia: a multicenter prospective study. *Inflammation research : official journal of the European Histamine Research Society [et al.]*. 2022;71(10-11):1305-13.
244. Cao Z, Burvenich IJ, Zhao K, et al. Identification of Potential Biomarkers for Cancer Cachexia and Anti-Fn14 Therapy. *Cancers*. 2022;14(22).
245. Pototschnig I, Feiler U, Diwoky C, et al. Interleukin-6 initiates muscle- and adipose tissue wasting in a novel C57BL/6 model of cancer-associated cachexia. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. 2023;14(1):93-107.
246. Lai KC, Hong ZX, Hsieh JG, et al. IFIT2-depleted metastatic oral squamous cell carcinoma cells induce muscle atrophy and cancer cachexia in mice. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. 2022;13(2):1314-28.
247. Garcia JM, Dunne RF, Santiago K, et al. Addressing unmet needs for people with cancer cachexia: recommendations from a multistakeholder workshop. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. 2022;13(2):1418-25.
248. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ (Clinical research ed)*. 2021;372:n71.
249. Bernardo B, Joaquim S, Garren J, et al. Characterization of cachexia in the human fibrosarcoma HT-1080 mouse tumour model. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. 2020;11(6):1813-29.
250. Guo ZV, Hires SA, Li N, et al. Procedures for behavioral experiments in head-fixed mice. *PloS one*. 2014;9(2):e88678.
251. Paster EV, Villines KA, Hickman DL. Endpoints for mouse abdominal tumor models: refinement of current criteria. *Comparative medicine*. 2009;59(3):234-41.
252. Clark MD, Krugner-Higby L, Smith LJ, et al. Evaluation of liposome-encapsulated oxymorphone hydrochloride in mice after splenectomy. *Comparative medicine*. 2004;54(5):558-63.
253. Adamson TW, Kendall LV, Goss S, et al. Assessment of carprofen and buprenorphine on recovery of mice after surgical removal of the mammary fat pad. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science : JAALAS*. 2010;49(5):610-6.
254. Sotocinal SG, Sorge RE, Zaloum A, et al. The Rat Grimace Scale: a partially automated method for quantifying pain in the laboratory rat via facial expressions. *Molecular pain*. 2011;7:55.
255. Langford DJ, Bailey AL, Chanda ML, et al. Coding of facial expressions of pain in the laboratory mouse. *Nature methods*. 2010;7(6):447-9.
256. Chamberlain JS. Cachexia in cancer--zeroing in on myosin. *The New England journal of medicine*. 2004;351(20):2124-5.
257. Kang EA, Park JM, Jin W, et al. Amelioration of cancer cachexia with preemptive administration of tumor necrosis factor- α blocker. *Journal of clinical biochemistry and nutrition*. 2022;70(2):117-28.
258. Penet MF, Bhujwalla ZM. Cancer cachexia, recent advances, and future directions. *Cancer journal (Sudbury, Mass)*. 2015;21(2):117-22.

259. Palus S, Springer J. Biomarkers for cancer cachexia: where do we stand? *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. 2020;11(6):1388-9.
260. Cao Z, Zhao K, Jose I, et al. Biomarkers for Cancer Cachexia: A Mini Review. *International journal of molecular sciences*. 2021;22(9).
261. Cui P, Li X, Huang C, et al. Metabolomics and its Applications in Cancer Cachexia. *Frontiers in molecular biosciences*. 2022;9:789889.
262. Shum AMY, Poljak A, Bentley NL, et al. Proteomic profiling of skeletal and cardiac muscle in cancer cachexia: alterations in sarcomeric and mitochondrial protein expression. *Oncotarget*. 2018;9(31):22001-22.
263. Hitachi K, Nakatani M, Tsuchida K. Myostatin signaling regulates Akt activity via the regulation of miR-486 expression. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2014;47:93-103.
264. van de Worp W, Schols A, Dingemans AC, et al. Identification of microRNAs in skeletal muscle associated with lung cancer cachexia. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. 2020;11(2):452-63.
265. Johns N, Stretch C, Tan BH, et al. New genetic signatures associated with cancer cachexia as defined by low skeletal muscle index and weight loss. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. 2017;8(1):122-30.
266. O'Connell TM, Golzarri-Arroyo L, Pin F, et al. Metabolic Biomarkers for the Early Detection of Cancer Cachexia. *Frontiers in cell and developmental biology*. 2021;9:720096.
267. Comfort N, Gade M, Strait M, et al. Longitudinal transcriptomic analysis of mouse sciatic nerve reveals pathways associated with age-related muscle pathology. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. 2023;14(3):1322-36.
268. Han J, Harrison L, Patzelt L, et al. Imaging modalities for diagnosis and monitoring of cancer cachexia. *EJNMMI research*. 2021;11(1):94.
269. Thaïss WM, Gatidis S, Sartorius T, et al. Noninvasive, longitudinal imaging-based analysis of body adipose tissue and water composition in a melanoma mouse model and in immune checkpoint inhibitor-treated metastatic melanoma patients. *Cancer immunology, immunotherapy : CII*. 2021;70(5):1263-75.
270. Friesen DE, Baracos VE, Tuszynski JA. Modeling the energetic cost of cancer as a result of altered energy metabolism: implications for cachexia. *Theoretical biology & medical modelling*. 2015;12:17.
271. Yin L, Cui J, Lin X, et al. Identifying cancer cachexia in patients without weight loss information: machine learning approaches to address a real-world challenge. *The American journal of clinical nutrition*. 2022.

Πρόσθετος Πίνακας 1: Λίστα δημοσιεύσεων που συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπηση τύπου ομπρέλα που αφορούν το ρόλο της σωματικής δραστηριότητας στους ασθενείς που επιβιώνουν με καρκίνο

No.	Τίτλος
1.	Abbasi F, Pourjalali H, do Nascimento IJB, et al. The effects of exercise training on inflammatory biomarkers in patients with breast cancer: A systematic review and meta-analysis. <i>Cytokine</i> . 2022;149:155712.
2.	Andersen HH, Vinther A, Lund CM, et al. Effectiveness of different types, delivery modes and extensiveness of exercise in patients with breast cancer receiving systemic treatment - A systematic review and meta-analysis. <i>Critical reviews in oncology/hematology</i> . 2022;178:103802.
3.	Andersen MF, Midtgaard J, Bjerre ED. Do Patients with Prostate Cancer Benefit from Exercise Interventions? A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>International journal of environmental research and public health</i> . 2022;19(2).
4.	Aune D, Markozannes G, Abar L, et al. Physical Activity and Health-Related Quality of Life in Women With Breast Cancer: A Meta-Analysis. <i>JNCI cancer spectrum</i> . 2022;6(6).
5.	Bernal JDK, Recchia F, Yu DJ, et al. Physical activity and exercise for cancer-related cognitive impairment among individuals affected by childhood cancer: a systematic review and meta-analysis. <i>The Lancet Child & adolescent health</i> . 2023;7(1):47-58.
6.	Bourke L, Smith D, Steed L, et al. Exercise for Men with Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. <i>European urology</i> . 2016;69(4):693-703.
7.	Brandenburg D, Korsten J, Berger MY, Berendsen AJ. The effect of physical activity on fatigue among survivors of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. <i>Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer</i> . 2018;26(2):393-403.
8.	Brown JC, Huedo-Medina TB, Pescatello LS, Pescatello SM, Ferrer RA, Johnson BT. Efficacy of exercise interventions in modulating cancer-related fatigue among adult cancer survivors: a meta-analysis. <i>Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology</i> . 2011;20(1):123-133.
9.	Cariolou M, Abar L, Aune D, et al. Postdiagnosis recreational physical activity and breast cancer prognosis: Global Cancer Update Programme (CUP Global) systematic literature review and meta-analysis. <i>International journal of cancer</i> . 2023;152(4):600-615.

10.	Cavalheri V, Burtin C, Formico VR, et al. Exercise training undertaken by people within 12 months of lung resection for non-small cell lung cancer. <i>The Cochrane database of systematic reviews</i> . 2019;6(6):Cd009955.
11.	Cheema BS, Kilbreath SL, Fahey PP, Delaney GP, Atlantis E. Safety and efficacy of progressive resistance training in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. <i>Breast cancer research and treatment</i> . 2014;148(2):249-268.
12.	Chen YJ, Li XX, Ma HK, et al. Exercise Training for Improving Patient-Reported Outcomes in Patients With Advanced-Stage Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Journal of pain and symptom management</i> . 2020;59(3):734-749.e710.
13.	Choy KT, Lam K, Kong JC. Exercise and colorectal cancer survival: an updated systematic review and meta-analysis. <i>International journal of colorectal disease</i> . 2022;37(8):1751-1758.
14.	Clifford B, Koizumi S, Wewege MA, et al. The Effect of Resistance Training on Body Composition During and After Cancer Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Sports medicine (Auckland, NZ)</i> . 2021;51(12):2527-2546.
15.	Cramer H, Lange S, Klose P, Paul A, Dobos G. Yoga for breast cancer patients and survivors: a systematic review and meta-analysis. <i>BMC cancer</i> . 2012;12:412.
16.	Dalla Via J, Daly RM, Fraser SF. The effect of exercise on bone mineral density in adult cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. <i>Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA</i> . 2018;29(2):287-303.
17.	de Oliveira Vacchi C, Martha BA, Macagnan FE. Effect of inspiratory muscle training associated or not to physical rehabilitation in preoperative anatomic pulmonary resection: a systematic review and meta-analysis. <i>Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer</i> . 2022;30(2):1079-1092.
18.	de Sire A, Lippi L, Marotta N, et al. Impact of Physical Rehabilitation on Bone Biomarkers in Non-Metastatic Breast Cancer Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>International journal of molecular sciences</i> . 2023;24(2).
19.	Ehlers DK, DuBois K, Salerno EA. The effects of exercise on cancer-related fatigue in breast cancer patients during primary treatment: a meta-analysis and systematic review. <i>Expert review of anticancer</i>

	<i>therapy</i> . 2020;20(10):865-877.
20.	Falz R, Bischoff C, Thieme R, et al. Effects and duration of exercise-based prehabilitation in surgical therapy of colon and rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. <i>Journal of cancer research and clinical oncology</i> . 2022;148(9):2187-2213.
21.	Fornusek CP, Kilbreath SL. Exercise for improving bone health in women treated for stages I-III breast cancer: a systematic review and meta-analyses. <i>Journal of cancer survivorship : research and practice</i> . 2017;11(5):525-541.
22.	Fraser SF, Gardner JR, Dalla Via J, Daly RM. The Effect of Exercise Training on Lean Body Mass in Breast Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. <i>Medicine and science in sports and exercise</i> . 2022;54(2):211-219.
23.	Furmaniak AC, Menig M, Markes MH. Exercise for women receiving adjuvant therapy for breast cancer. <i>The Cochrane database of systematic reviews</i> . 2016;9(9):Cd005001.
24.	Gao R, Yu T, Liu L, et al. Exercise intervention for post-treatment colorectal cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. <i>Journal of cancer survivorship : research and practice</i> . 2020;14(6):878-893.
25.	Geng L, Li X, Guo L, Zhang R, Yue S. The content and effectiveness of physical activity for cancer-related fatigue among colorectal cancer survivors: Systematic review and meta-analysis. <i>Nursing open</i> . 2023;10(7):4274-4285.
26.	Gong X, Rong G, Wang Z, Zhang A, Li X, Wang L. Baduanjin exercise for patients with breast cancer: A systematic review and meta-analysis. <i>Complementary therapies in medicine</i> . 2022;71:102886.
27.	Granger C, Cavalheri V. Preoperative exercise training for people with non-small cell lung cancer. <i>The Cochrane database of systematic reviews</i> . 2022;9(9):Cd012020.
28.	Gravier FE, Smondack P, Prieur G, et al. Effects of exercise training in people with non-small cell lung cancer before lung resection: a systematic review and meta-analysis. <i>Thorax</i> . 2022;77(5):486-496.
29.	Han JK, Kim G. Role of physical exercise in modulating the insulin-like growth factor system for improving breast cancer outcomes: A meta-analysis. <i>Experimental gerontology</i> . 2021;152:111435.
30.	Heredia-Ciuró A, Fernández-Sánchez M, Martín-Núñez J, et al. High-intensity interval training effects in cardiorespiratory fitness of lung cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. <i>Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer</i> . 2022;30(4):3017-3027.

31.	Hong F, Ye W, Kuo CH, Zhang Y, Qian Y, Korivi M. Exercise Intervention Improves Clinical Outcomes, but the "Time of Session" is Crucial for Better Quality of Life in Breast Cancer Survivors: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Cancers</i> . 2019;11(5).
32.	Horgan S, O'Donovan A. The Impact of Exercise during Radiation Therapy for Prostate Cancer on Fatigue and Quality of Life: A Systematic Review and Meta-analysis. <i>Journal of medical imaging and radiation sciences</i> . 2018;49(2):207-219.
33.	Hsueh EJ, Loh EW, Lin JJ, Tam KW. Effects of yoga on improving quality of life in patients with breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Breast cancer (Tokyo, Japan)</i> . 2021;28(2):264-276.
34.	Je Y, Jeon JY, Giovannucci EL, Meyerhardt JA. Association between physical activity and mortality in colorectal cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. <i>International journal of cancer</i> . 2013;133(8):1905-1913.
35.	Jung Y, Chung J, Son H. Physical Activity Interventions for Colorectal Cancer Survivors: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. <i>Cancer nursing</i> . 2021;44(6):E414-e428.
36.	Kang DW, Lee J, Suh SH, Ligibel J, Courneya KS, Jeon JY. Effects of Exercise on Insulin, IGF Axis, Adipocytokines, and Inflammatory Markers in Breast Cancer Survivors: A Systematic Review and Meta-analysis. <i>Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology</i> . 2017;26(3):355-365.
37.	Khosravi N, Stoner L, Farajivafa V, Hanson ED. Exercise training, circulating cytokine levels and immune function in cancer survivors: A meta-analysis. <i>Brain, behavior, and immunity</i> . 2019;81:92-104.
38.	Knips L, Bergenthal N, Streckmann F, Monsef I, Elter T, Skoetz N. Aerobic physical exercise for adult patients with haematological malignancies. <i>The Cochrane database of systematic reviews</i> . 2019;1(1):Cd009075.
39.	Kong L, Gao R. Aerobic exercise combined with resistance exercise training improves cardiopulmonary function and blood lipid of patients with breast cancer: A systematic review and meta-analysis. <i>Medicine</i> . 2022;101(51):e32391.
40.	Kraemer MB, Priolli DG, Reis IGM, Pelosi AC, Garbuio ALP, Messias LHD. Home-based, supervised, and mixed exercise intervention on functional capacity and quality of life of colorectal cancer patients: a meta-analysis. <i>Scientific reports</i> . 2022;12(1):2471.

41.	Lavín-Pérez AM, Collado-Mateo D, Abbasi S, Ferreira-Júnior JB, Hekmatikar AHA. Effects of exercise on immune cells with tumor-specific activity in breast cancer patients and survivors: a systematic review and meta-analysis. <i>Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer</i> . 2023;31(9):507.
42.	Lee J. A Meta-analysis of the Association Between Physical Activity and Breast Cancer Mortality. <i>Cancer nursing</i> . 2019;42(4):271-285.
43.	Li J, Guo NN, Jin HR, Yu H, Wang P, Xu GG. Effects of exercise training on patients with lung cancer who underwent lung resection: a meta-analysis. <i>World journal of surgical oncology</i> . 2017;15(1):158.
44.	Lin HP, Kuo YH, Tai WY, Liu HE. Exercise effects on fatigue in breast cancer survivors after treatments: A systematic review and meta-analysis. <i>International journal of nursing practice</i> . 2022;28(4):e12989.
45.	Lin KY, Frawley HC, Denehy L, Feil D, Granger CL. Exercise interventions for patients with gynaecological cancer: a systematic review and meta-analysis. <i>Physiotherapy</i> . 2016;102(4):309-319.
46.	Lin Y, Chen Y, Liu R, Cao B. Effect of exercise on rehabilitation of breast cancer surgery patients: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Nursing open</i> . 2023;10(4):2030-2043.
47.	Lipsett A, Barrett S, Haruna F, Mustian K, O'Donovan A. The impact of exercise during adjuvant radiotherapy for breast cancer on fatigue and quality of life: A systematic review and meta-analysis. <i>Breast (Edinburgh, Scotland)</i> . 2017;32:144-155.
48.	Liu L, He X, Feng L. Exercise on quality of life and cancer-related fatigue for lymphoma survivors: a systematic review and meta-analysis. <i>Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer</i> . 2019;27(11):4069-4082.
49.	Lu G, Zheng J, Zhang L. The effect of exercise on aromatase inhibitor-induced musculoskeletal symptoms in breast cancer survivors :a systematic review and meta-analysis. <i>Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer</i> . 2020;28(4):1587-1596.
50.	Machado P, Morgado M, Raposo J, Mendes M, Silva CG, Morais N. Effectiveness of exercise training on cancer-related fatigue in colorectal cancer survivors: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer</i> . 2022;30(7):5601-5613.
51.	McGettigan M, Cardwell CR, Cantwell MM, Tully MA. Physical activity interventions for disease-related physical and mental health during and following treatment in people with non-advanced colorectal cancer.

	<i>The Cochrane database of systematic reviews</i> . 2020;5(5):Cd012864.
52.	Medeiros Torres D, Jorge Koifman R, da Silva Santos S. Impact on fatigue of different types of physical exercise during adjuvant chemotherapy and radiotherapy in breast cancer: systematic review and meta-analysis. <i>Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer</i> . 2022;30(6):4651-4662.
53.	Meneses-Echávez JF, Correa-Bautista JE, González-Jiménez E, et al. The Effect of Exercise Training on Mediators of Inflammation in Breast Cancer Survivors: A Systematic Review with Meta-analysis. <i>Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology</i> . 2016;25(7):1009-1017.
54.	Meneses-Echávez JF, González-Jiménez E, Ramírez-Vélez R. Effects of supervised exercise on cancer-related fatigue in breast cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. <i>BMC cancer</i> . 2015;15:77.
55.	Meneses-Echávez JF, Jiménez EG, Río-Valle JS, Correa-Bautista JE, Izquierdo M, Ramírez-Vélez R. The insulin-like growth factor system is modulated by exercise in breast cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. <i>BMC cancer</i> . 2016;16(1):682.
56.	Miyamoto T, Nagao A, Okumura N, Hosaka M. Effect of Post-diagnosis Physical Activity on Breast Cancer Recurrence: a Systematic Review and Meta-analysis. <i>Current oncology reports</i> . 2022;24(11):1645-1659.
57.	Mok J, Brown MJ, Akam EC, Morris MA. The lasting effects of resistance and endurance exercise interventions on breast cancer patient mental wellbeing and physical fitness. <i>Scientific reports</i> . 2022;12(1):3504.
58.	Molenaar CJ, van Rooijen SJ, Fokkenrood HJ, Roumen RM, Janssen L, Slooter GD. Prehabilitation versus no prehabilitation to improve functional capacity, reduce postoperative complications and improve quality of life in colorectal cancer surgery. <i>The Cochrane database of systematic reviews</i> . 2022;5:Cd013259.
59.	Morales JS, Valenzuela PL, Rincón-Castanedo C, et al. Exercise training in childhood cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Cancer treatment reviews</i> . 2018;70:154-167.
60.	Newby TA, Graff JN, Ganzini LK, McDonagh MS. Interventions that may reduce depressive symptoms among prostate cancer patients: a systematic review and meta-analysis. <i>Psycho-oncology</i> . 2015;24(12):1686-1693.
61.	Pan Y, Yang K, Shi X, Liang H, Zhang F, Lv Q. Tai chi chuan exercise for patients with breast cancer: a

	systematic review and meta-analysis. <i>Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM</i> . 2015;2015:535237.
62.	Paramanandam VS, Roberts D. Weight training is not harmful for women with breast cancer-related lymphoedema: a systematic review. <i>Journal of physiotherapy</i> . 2014;60(3):136-143.
63.	Patsou ED, Alexias GD, Anagnostopoulos FG, Karamouzis MV. Effects of physical activity on depressive symptoms during breast cancer survivorship: a meta-analysis of randomised control trials. <i>ESMO open</i> . 2017;2(5):e000271.
64.	Peng Y, Zhang K, Wang L, et al. Effect of a telehealth-based exercise intervention on the physical activity of patients with breast cancer: A systematic review and meta-analysis. <i>Asia-Pacific journal of oncology nursing</i> . 2022;9(12):100117.
65.	Pérez IMM, Pérez SEM, García RP, et al. Exercise-based rehabilitation on functionality and quality of life in head and neck cancer survivors. A systematic review and meta-analysis. <i>Scientific reports</i> . 2023;13(1):8523.
66.	Persoon S, Kersten MJ, van der Weiden K, et al. Effects of exercise in patients treated with stem cell transplantation for a hematologic malignancy: a systematic review and meta-analysis. <i>Cancer treatment reviews</i> . 2013;39(6):682-690.
67.	Pu CY, Batarese H, Zafron ML, Mador MJ, Yendamuri S, Ray AD. Effects of Preoperative Breathing Exercise on Postoperative Outcomes for Patients With Lung Cancer Undergoing Curative Intent Lung Resection: A Meta-analysis. <i>Archives of physical medicine and rehabilitation</i> . 2021;102(12):2416-2427.e2414.
68.	Qiu S, Jiang C, Zhou L. Physical activity and mortality in patients with colorectal cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. <i>European journal of cancer prevention : the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)</i> . 2020;29(1):15-26.
69.	Redemski T, Hamilton DG, Schuler S, Liang R, Michaleff ZA. Rehabilitation for Women Undergoing Breast Cancer Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Effectiveness of Early, Unrestricted Exercise Programs on Upper Limb Function. <i>Clinical breast cancer</i> . 2022;22(7):650-665.
70.	Ren X, Wang X, Sun J, et al. Effects of physical exercise on cognitive function of breast cancer survivors receiving chemotherapy: A systematic review of randomized controlled trials. <i>Breast (Edinburgh, Scotland)</i> . 2022;63:113-122.

71.	Reverte-Pagola G, Sánchez-Trigo H, Saxton J, Sañudo B. Supervised and Non-Supervised Exercise Programs for the Management of Cancer-Related Fatigue in Women with Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Cancers</i> . 2022;14(14).
72.	Rose GL, Skinner TL, Keating SE, Friedrich NK, Bolam KA. The effects of exercise on the bone health of people with cancer: a systematic review and meta-analysis. <i>Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA</i> . 2022;33(2):327-338.
73.	Salam A, Woodman A, Chu A, et al. Effect of post-diagnosis exercise on depression symptoms, physical functioning and mortality in breast cancer survivors: A systematic review and meta-analysis of randomized control trials. <i>Cancer epidemiology</i> . 2022;77:102111.
74.	Shao W, Zhang H, Qi H, Zhang Y. The effects of exercise on body composition of prostate cancer patients receiving androgen deprivation therapy: An update systematic review and meta-analysis. <i>PloS one</i> . 2022;17(2):e0263918.
75.	Shi Q, Zheng J, Liu K. Supervised Exercise Interventions in Childhood Cancer Survivors: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. <i>Children (Basel, Switzerland)</i> . 2022;9(6).
76.	Soares Falcetta F, de Araújo Vianna Träsel H, de Almeida FK, Rangel Ribeiro Falcetta M, Falavigna M, Dornelles Rosa D. Effects of physical exercise after treatment of early breast cancer: systematic review and meta-analysis. <i>Breast cancer research and treatment</i> . 2018;170(3):455-476.
77.	Spei ME, Samoli E, Bravi F, La Vecchia C, Bamia C, Benetou V. Physical activity in breast cancer survivors: A systematic review and meta-analysis on overall and breast cancer survival. <i>Breast (Edinburgh, Scotland)</i> . 2019;44:144-152.
78.	Stuiver MM, ten Tusscher MR, Agasi-Idenburg CS, Lucas C, Aaronson NK, Bossuyt PM. Conservative interventions for preventing clinically detectable upper-limb lymphoedema in patients who are at risk of developing lymphoedema after breast cancer therapy. <i>The Cochrane database of systematic reviews</i> . 2015;2015(2):Cd009765.
79.	Tao WW, Jiang H, Tao XM, Jiang P, Sha LY, Sun XC. Effects of Acupuncture, Tuina, Tai Chi, Qigong, and Traditional Chinese Medicine Five-Element Music Therapy on Symptom Management and Quality of Life for Cancer Patients: A Meta-Analysis. <i>Journal of pain and symptom management</i> . 2016;51(4):728-747.

80.	Tian S, Ding M, Sun H. The effects of resistance exercise on body composition and physical function in prostate cancer patients undergoing androgen deprivation therapy: an update systematic review and meta-analysis. <i>The aging male : the official journal of the International Society for the Study of the Aging Male</i> . 2022;25(1):281-292.
81.	Tsou PH, Lan TC, Tam KW, Huang TW. Essential of Immediate Exercises on Cancer-Related Fatigue in Patients with Prostate Cancer Receiving Androgen Deprivation Therapy: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. <i>Seminars in oncology nursing</i> . 2023;39(3):151368.
82.	Ussing A, Mikkelsen MK, Villumsen BR, et al. Supervised exercise therapy compared with no exercise therapy to reverse debilitating effects of androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. <i>Prostate cancer and prostatic diseases</i> . 2022;25(3):491-506.
83.	Valenzuela PL, Saco-Ledo G, Santos-Lozano A, et al. Exercise Training and Natural Killer Cells in Cancer Survivors: Current Evidence and Research Gaps Based on a Systematic Review and Meta-analysis. <i>Sports medicine - open</i> . 2022;8(1):36.
84.	Vashistha V, Singh B, Kaur S, Prokop LJ, Kaushik D. The Effects of Exercise on Fatigue, Quality of Life, and Psychological Function for Men with Prostate Cancer: Systematic Review and Meta-analyses. <i>European urology focus</i> . 2016;2(3):284-295.
85.	Voorn MJJ, Franssen RFW, Hooijboom TJ, et al. Evidence base for exercise prehabilitation suggests favourable outcomes for patients undergoing surgery for non-small cell lung cancer despite being of low therapeutic quality: a systematic review and meta-analysis. <i>European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology</i> . 2023;49(5):879-894.
86.	Wang J, Chen X, Wang L, Zhang C, Ma J, Zhao Q. Does aquatic physical therapy affect the rehabilitation of breast cancer in women? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. <i>PloS one</i> . 2022;17(8):e0272337.
87.	Wang L, Yu M, Ma Y, Tian R, Wang X. Effect of Pulmonary Rehabilitation on Postoperative Clinical Status in Patients with Lung Cancer and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM</i> . 2022;2022:4133237.
88.	Xu W, Yang L, Wang Y, Wu X, Wu Y, Hu R. Effects of exercise interventions for physical fitness, fatigue, and quality of life in adult hematologic malignancy patients without receiving hematopoietic stem cell

	transplantation: a systematic review and meta-analysis. <i>Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer</i> . 2022;30(9):7099-7118.
89.	Yan JH, Pan L, Zhang XM, Sun CX, Cui GH. Lack of efficacy of Tai Chi in improving quality of life in breast cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. <i>Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP</i> . 2014;15(8):3715-3720.
90.	Yang B, Wang J. Effects of Exercise on Cancer-related Fatigue and Quality of Life in Prostate Cancer Patients Undergoing Androgen Deprivation Therapy: A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. <i>Chinese medical sciences journal = Chung-kuo i hsueh k'o hsueh tsa chih</i> . 2017;32(1):13-21.
91.	Yang H, Yang Z, Pan H, Zhou Q. Effects of physical activity on sleep problems in breast cancer survivors: a meta-analysis. <i>Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer</i> . 2021;29(7):4023-4032.
92.	Yang Y, Gu D, Qian Y, Wang H, Chai X. Effectiveness of aerobic exercise on upper limb function following breast cancer treatment: a systematic review and meta-analysis. <i>Annals of palliative medicine</i> . 2021;10(3):3396-3403.
93.	Yang YP, Pan SJ, Qiu SL, Tung TH. Effects of physical exercise on the quality-of-life of patients with haematological malignancies and thrombocytopenia: A systematic review and meta-analysis. <i>World journal of clinical cases</i> . 2022;10(10):3143-3155.
94.	Yuan Y, Lin L, Zhang N, et al. Effects of Home-Based Walking on Cancer-Related Fatigue in Patients With Breast Cancer: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. <i>Archives of physical medicine and rehabilitation</i> . 2022;103(2):342-352.
95.	Yunfeng G, Weiyang H, Xueyang H, Yilong H, Xin G. Exercise overcome adverse effects among prostate cancer patients receiving androgen deprivation therapy: An update meta-analysis. <i>Medicine</i> . 2017;96(27):e7368.
96.	Zagalaz-Anula N, Mora-Rubio MJ, Obrero-Gaitán E, Del-Pino-Casado R. Recreational physical activity reduces breast cancer recurrence in female survivors of breast cancer: A meta-analysis. <i>European journal of oncology nursing : the official journal of European Oncology Nursing Society</i> . 2022;59:102162.
97.	Zeng Y, Huang M, Cheng AS, Zhou Y, So WK. Meta-analysis of the effects of exercise intervention on quality of life in breast cancer survivors. <i>Breast cancer (Tokyo, Japan)</i> . 2014;21(3):262-274.

98.	Zerzan S, Smoot B, Lee J, Lui A, Allen D. The Effect of Bone-Loading Exercise on Bone Mineral Density in Women Following Treatment for Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. <i>Rehabilitation Oncology</i> . 2016;34:144-155.
99.	Zhou Y, Jia N, Ding M, Yuan K. Effects of exercise on inflammatory factors and IGF system in breast cancer survivors: a meta-analysis. <i>BMC women's health</i> . 2022;22(1):507.
100.	Zhou Y, Zhu J, Gu Z, Yin X. Efficacy of Exercise Interventions in Patients with Acute Leukemia: A Meta-Analysis. <i>PloS one</i> . 2016;11(7):e0159966.
101.	Zhu G, Zhang X, Wang Y, Xiong H, Zhao Y, Sun F. Effects of exercise intervention in breast cancer survivors: a meta-analysis of 33 randomized controlled trails. <i>OncoTargets and therapy</i> . 2016;9:2153-2168.
102.	Markozannes G, Becerra-Tomás N, Cariolou M, et al. Post-diagnosis physical activity and sedentary behaviour and colorectal cancer prognosis: A Global Cancer Update Programme (CUP Global) systematic literature review and meta-analysis. <i>International journal of cancer</i> . 2024.

Πίνακας 2.3: Χαρακτηριστικά των μελετών που περιλαμβάνονται στην ανασκόπηση τύπου ομπρέλα για το ρόλο της σωματικής δραστηριότητας στους ασθενείς που επιβιώνουν με καρκίνο	
Χαρακτηριστικά μελέτης	N(%)
Μετα-αναλυτικές συγκρίσεις	740 (100%)
Στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις	401 (54,2%)
RCTs	668 (90%)
Μελέτες κοόρτης	72 (10%)
Τύποι καρκίνου	
Καρκίνος του μαστού	427 (57,7)
Καρκίνος του προστάτη	104 (14.1)
Καρκίνος παχέος εντέρου	79 (10.7)
Καρκίνος του πνεύμονα	54 (7.3)
Αιματολογικός καρκίνος	58 (7.8)
Καρκίνος παιδικής ηλικίας	12 (1.6)
Καρκίνος κεφαλής και τραχήλου	5 (0,7)
Γυναικολογικός καρκίνος	1 (0,1)
Έκθεση ανά χρονικό σημείο διάγνωσης καρκίνου	
Σωματική δραστηριότητα μετά τη διάγνωση	723 (97,6%)
Σωματική δραστηριότητα πριν τη διάγνωση	13 (1,8%)
μεικτούς πληθυσμούς	4 (0,6%)
Έκθεση ανά θεραπεία	
Προεγχειρητική σωματική δραστηριότητα	32 (4%)
Μετεγχειρητική σωματική δραστηριότητα	44 (6%),
άσκηση κατά τη διάρκεια χημειοθεραπείας/ακτινοθεραπείας	140 (19%)
Άσκηση μετά από χημειοθεραπεία/ακτινοθεραπεία	56 (8%)
μικτός/απροσδιόριστος	451 (62,4%)

Έκθεση σε RCT (N=668)	
αερόβια	53 (7,9%)
προπόνηση αντίστασης	49 (7,3%)
συνδυασμός αερόβιας και αντίστασης	36 (5,4%)
γιόγκα	19 (2,8%)
τάι τσι	13 (1,9%)
baduanjin	8 (1,2%)
Σωματική δραστηριότητα εξ αποστάσεως	7 (1,1%)
άσκηση μυαλού-σώματος	3 (0,5%)
υδρόβια φυσικοθεραπεία	1 (0,2%)
διαλειμματική προπόνηση υψηλής έντασης	1 (0,2%)
απροσδιόριστος τύπος σωματικής δραστηριότητας μετά τη διάγνωση	426 (63,7%)
απροσδιόριστος τύπος εποπτευόμενης σωματικής δραστηριότητας	40 (5,9%)
απροσδιόριστος τύπος μη εποπτευόμενης σωματικής δραστηριότητας	9 (1,3%)
απροσδιόριστος τύπος εκπαίδευσης στο σπίτι	3 (0,5%)
Έκθεση σε μελέτες κοόρτης (N=72)	
ΣΔ αναφυχής πριν τη διάγνωση	1 (1,4%)
ΣΔ αναφυχής μετά τη διάγνωση	37 (51,4%)
απροσδιόριστος τύπος ΣΔ πριν τη διάγνωση	12 (17%)
μη καθορισμένη μικτή προ- και μετά τη διάγνωση ΣΔ	4 (5,6%)
απροσδιόριστος τύπος ΣΔ μετά τη διάγνωση	18 (25%)
Διχότομα αποτελέσματα (N=118, 16%)	
ειδική για τον καρκίνο επιβίωση	30 (25,4%)
θνησιμότητα από κάθε αιτία	32 (27%)
υποτροπή της νόσου	13 (11%)

καρδιαγγειακή θνησιμότητα	1 (0,8%)
μετεγχειρητικές επιπλοκές	31 (26,3%)
Λεμφοίδημα στον καρκίνο του μαστού	8 (6,8%)
διακοπή της άσκησης	2 (1,7%)
τραυματισμοί που σχετίζονται με την άσκηση	1 (0,8%)
<i>Κατηγορίες συνεχών αποτελεσμάτων</i>	
<i>Ποιότητα ζωής (N=297, 48%)</i>	
συνολική ποιότητα ζωής	111 (18%)
κόπωση που σχετίζεται με τον καρκίνο	80 (13%)
νοητική λειτουργία	22 (4%)
συναισθηματική λειτουργία και ευεξία	36 (6%)
λειτουργική ευεξία	6 (1%)
γνωστική λειτουργία	14 (2%)
σεξουαλική λειτουργία	2 (0,3%)
λειτουργία ρόλου	4 (1%)
κοινωνική λειτουργία	11 (2%)
ύπνος	10 (2%)
όρεξη	1 (0,2%)
<i>Φυσική ικανότητα (N=135, 22%)</i>	
καρδιοαναπνευστική ικανότητα	29 (5%)
σωματική λειτουργία και ευεξία	66 (11%)
δύναμη	34 (6%)
επίπεδα φυσικής δραστηριότητας	6 (1%)
<i>Γενικά συμπτώματα και επιπλοκές (N=127, 20%)</i>	
ανησυχία	12 (2%)
κατάθλιψη	17 (3%)
πόνος	6 (1%)
δύσπνοια	4 (1%)

φλεγμονώδεις δείκτες	27 (4%)
ναυτία και διάρροια	2 (0,3%)
επιπλοκές της νόσου	2 (0,3%)
ισορροπία	1 (0,2%)
αρτηριακή πίεση	5 (1%)
συμπτώματα βραχίονα στον καρκίνο του μαστού	27 (8%)
εξαναγκασμένος εκπνευστικός όγκος στον καρκίνο του πνεύμονα	7 (2%)
προεγχειρητική ικανότητα άσκησης	3 (1%)
μετεγχειρητικά αποτελέσματα	14 (4%)
<i>Ανθρωπομετρικά</i> (N=63, 10%)	
δείκτη μάζας σώματος	9 (1%)
βάρος	5 (1%)
περιφέρεια μέσης	3 (0,4%)
λίπος μάζα	17 (5%)
άπαχη μάζα	14 (2%)
οστική πυκνότητα	15 (4%)
<i>Συντομογραφίες:</i> ΣΔ, σωματική δραστηριότητα, RCT, τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή	