

Warszawski Uniwersytet Medyczny

Rozprawa doktorska na stopień doktora
w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki o zdrowiu

mgr Aneta Jachnis-Morzy

Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej,
Gastroenterologicznej i Onkologicznej WUM

**Ocena korelacji i wartości prognostycznej wskaźników stanu
odżywienia i wybranych parametrów klinicznych oraz
znaczenia dietoterapii u pacjentów z nowotworami trzustki**

Assessment of the correlation and prognostic factors value of nutritional
status indicators with selected clinical parameters and the importance of diet
therapy in patients with pancreatic cancer

Promotor: prof. dr hab. n. med. Maciej Słodkowski

Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologicznej i Onkologicznej
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Warszawa, 2024 rok

Streszczenie w języku polskim

Ocena korelacji i wartości prognostycznej wskaźników stanu odżywienia i wybranych parametrów klinicznych oraz znaczenia dietoterapii u pacjentów z nowotworami trzustki

Wstęp

Rak trzustki (PC) to jeden z najbardziej śmiertelnych nowotworów na świecie. Szansą na wyleczenie jest chirurgiczne usunięcie zmian nowotworowych wraz z odpowiednim marginesem. Pacjenci z rozpoznanym guzem trzustki, z uwagi na stopień zaawansowania rzadko kwalifikują się do operacji, co obejmuje zazwyczaj jedynie około 20% przypadków. Stosowane metody chirurgicznego leczenia obejmują: pankreatektomię, pankreatoduodenektomię czy resekcję obwodową trzustki i wiążą się z relatywnie dużym ryzykiem powikłań pooperacyjnych. Wśród czynników mających wpływ na występowanie komplikacji, długość czasu hospitalizacji czy jakość życia wymienia się m.in.: wiek, niedożywienie, znaczną utratę masy ciała, niedobory tkanki mięśniowej, hipoalbuminemię, $BMI > 25 \text{ kg/m}^2$ lub $< 18,5 \text{ kg/m}^2$, wysoki poziom markerów Ca19-9. Do poważnych powikłań chirurgii trzustki zalicza się m.in. występowanie przetoki trzustkowej (POPF). Badania wykazują, że zawansowany wiek pacjenta oraz $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$ są czynnikami zwiększającymi ryzyko POPF. Nadwaga może dotyczyć nawet 41% pacjentów z rakiem trzustki. Aktualne dane wskazują na szczególną rolę rozmieszczenia tkanki tłuszczowej (lokalizacja trzewna) oraz niedobory tkanki mięśniowej jako istotne czynniki prognostyczne wpływające na występowanie komplikacji pooperacyjnych. Do oceny składu ciała wykorzystywane są badania obrazowe m.in. tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny wykonywane podczas diagnostyki PC. Dobrą alternatywą wydaje się być nieinwazyjna, możliwa do wykonania przy łóżku pacjenta, szybka metoda bioimpedancji elektrycznej (BIA). Wiele badań wskazuje na pomocną rolę BIA w pogłębionej ocenie stanu odżywienia pacjentów z chorobą nowotworową. U chorych onkologicznych zaobserwowano korelację pomiędzy obniżonymi wartościami wskaźników składu ciała, a występowaniem powikłań pooperacyjnych oraz długością czasu przeżycia. Najczęściej opisywanymi parametrami są: kąt fazowy (PhA), BCM, FM i FAT.

Dotychczas brak wystarczającej ilości badań oceniających stan odżywienia i skład ciała chorych we wczesnych stadiach raka trzustki i raka okołobrodawkowego. Na

podstawie dostępnych analiz szacuje się, że niedożywienie występuje u ponad 85% pacjentów z PC zakwalifikowanych do leczenia chirurgicznego. Średnia utrata masy ciała przed operacją wynosi około 6,8kg. Jednocześnie mediana BMI wskazuje na pogranicze normalnej masy ciała i nadwagi. Obligatoryjnym wydaje się wykonanie szczegółowej analizy stanu odżywienia pacjenta, uwzględniając różne parametry kliniczne oraz czynniki wpływające na zaburzenia odżywiania i niedobory pokarmowe w tej grupie chorych.

Brakuje jasnych wytycznych określających jakie parametry powinny być rutynowo analizowane w ramach oceny stanu odżywienia pacjentów przed wdrożeniem leczenia operacyjnego z powodu raka trzustki lub okołobrodawkowego. Jednocześnie nie obowiązują oficjalne, szczegółowe rekomendacje dotyczące dietoterapii i suplementacji oraz kontroli zaburzeń odżywiania czy oceny roli wskaźników składu ciała na różnych etapach leczenia chorego z PC.

Cel główny

Celem badania była ocena korelacji oraz wartości prognostycznych wybranych parametrów klinicznych i stanu odżywienia oraz znaczenia dietoterapii u pacjentów z nowotworami trzustki i okołobrodawkowymi.

Cele szczegółowe

Dzieląc pracę na 3 publikacje uwzględniono następujące cele;

1. Ocena korelacji badanych parametrów i porównanie wybranych wskaźników wraz z oceną stanu odżywienia pacjentów z nieresekcyjnym i resekcyjnym guzem trzustki lub okołobrodawkowym,
2. Określenie wpływu zaburzeń składu ciała i stanu odżywienia oraz wybranych parametrów klinicznych na częstość i rodzaj występujących powikłań pooperacyjnych oraz długość czasu przeżycia pacjentów poddanych leczeniu chirurgicznemu z powodu guzów trzustki lub okołobrodawkowych,
3. Określenie zaleceń żywieniowych uwzględniających zaburzenia stanu odżywienia dla pacjentów po operacjach głowy trzustki z powodu choroby nowotworowej.

Material i metody

Badanie obejmowało prospektywną analizę 95 pacjentów pierwotnie zakwalifikowanych do leczenia chirurgicznego z powodu choroby nowotworowej trzustki lub okolicy okołobrodawkowej. Operacja oraz analizy prowadzone były w oddziale Katedry i Kliniki Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologicznej i Onkologicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Kryteria wykluczenia obejmowały m.in. rozpoznanie histopatologiczne potwierdzające zmiany o charakterze nienowotworowym, wiek poniżej 18 roku życia, leczenie onkologiczne w ciągu ostatnich 5 lat – w tym terapia neoadjuwantowa, obecność innych poważnych chorób współistniejących mających wpływ na stan odżywienia, długotrwałą sterydoterapię, rozległe operacje w ciągu ostatnich 5 lat.

Ocena składu ciała wykonana była za pomocą bioimpedancji elektrycznej Bio-Scan 920 MALTRON. Badanie uzyskało zgodę Komisji Bioetycznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Wywiad żywieniowy i medyczny, pomiary antropometryczne oraz ocena składu ciała i wybranych parametrów klinicznych miała miejsce w ciągu 24-48h przed planowym zabiegiem operacyjnym. Wstępne rozpoznanie opierało się na ocenie obrazowej pochodzącej z dokumentacji pacjentów zakwalifikowanych do leczenia na podstawie tomografii komputerowej (CT) lub rezonansu magnetycznego (MRI).

W badaniu oceniano parametry stanu odżywienia z uwzględnieniem kwestionariuszy NRS 2002 oraz SGA, a także parametrów klinicznych; poziom albumin (ALB), białka całkowitego (TP), białko C-reaktywne (CRP), utratę masy ciała (BML), markery nowotworowe CEA i Ca19-9, lipazę, amylazę, poziom leukocytów (WBC), hemoglobinę (Hgb). Hematokryt (HCT) oraz erytrocyty (RBC), klasyfikację guza nowotworowego TNM.

Punktami końcowymi w drugiej pracy były rodzaj i stopień ciężkości (Clavien-Dindo) powikłań pooperacyjnych; reoperacja, śmiertelność (w ciągu 30 dni po zabiegu), przetoka trzustkowa, powikłania septyczne, powikłania krwotoczne. Oceniono także roczne przeżycie pacjentów oraz długość czasu hospitalizacji (LOS).

Analizy statystyczne przeprowadzono w programie IBM SPSS Statistics 27.0. W celu porównania grup pod względem danych nominalnych, wykonano analizę testem chi-kwadrat Pearsona bądź testem dokładnym Fishera, jeśli liczebność oczekiwana była mniejsza niż 5. Do ustalenia predyktorów $CD > 3$ przeprowadzono jednowymiarowe (univariate) i wielowymiarowe (multivariate) analizy regresji logistycznej. Korelację między parami zmiennych oceniano za pomocą testu r Pearsona lub rho Spearmana.

Praca pogładowa została opracowana na podstawie istniejących wytycznych z zakresu leczenia żywieniowego oraz dietoterapii w onkologii i chirurgii.

Wyniki

Praca 1.

Po uwzględnieniu kryteriów wykluczenia do badania włączono 76 pacjentów przyjętych do kliniki celem leczenia operacyjnego guzów trzustki lub okołobrodawkowych. U 17 chorych guz okazał się nieoperacyjny, dlatego postanowiono wyszczególnić grupę z guzami nieresekcyjnymi.

Niedożywienie występowało u 78.9% (SGA) pacjentów, ryzyko niedożywienia u 84.2% (NRS 2002). Zaobserwowano zależność między NRS 2002 a występowaniem przerzutów (TNM_m). Wielkość guza (TNM_t) korelowała dodatnio ze stopniem niedożywienia (SGA). Procentowa utrata masy ciała (BLM) była dodatnio skorelowana z wiekiem i CRP oraz negatywnie z RBC, HGB, HCT i parametrami antropometrycznymi. Wykazano, że stan odżywienia pacjentów różnił się pomiędzy grupami z guzem operacyjnym a nieoperacyjnym ($p = .024$ dla NRS 2002 oraz $p = .032$ w przypadku SGA). Ciężkie niedożywienie (B,C w skali SGA) występowało u 100% badanych z guzem nieresekcyjnym oraz u 72.90% w grupie z guzem poddanym resekcji ($p = .016$). Ilość tkanki tłuszczowej (Fat_kg) dodatnio korelowała z poziomem albumin i białka całkowitego. Występowała ujemna zależność pomiędzy SGA i BCM_kg a ECW/ICW, hemoglobina, obwodami ramienia, łydki, fałdem skórno-tłuszczowym tricepsa, BMI i jakością życia (wg. kwestionariusza Karnofsky). Niedożywienie (SGA) korelowało dodatnio z wiekiem, CRP oraz Ca 19-9. Dodatnia korelacja występowała pomiędzy NRS 2002 a ICW% oraz ujemna z ECW%. Nie wykazano istotnych statycznie różnic parametrów składu ciała pomiędzy grupami z guzem resekcyjnym a nieresekcyjnym. Wskaźniki BIA w większości korelowały z pomiarami antropometrycznymi, skalą jakości życia (Karnofsky) oraz poziomem hemoglobiny. Nie zaobserwowano związku z wartością CRP, markerami nowotworowymi, wielkością guza TNM a składem ciała.

Praca 2.

Do analizy zakwalifikowano 56 pacjentów z operacyjnym guzem trzustki lub okołobrodawkowych. Badanie BIA nie wykazało znacznych zaburzeń w składzie ciała przed operacją. U 71.4% pacjentów występowały powikłania pooperacyjne, poważne (Clavien-Dindo ≥ 3) zanotowano u 28.6%. Niedożywienie lub ryzyko niedożywienia (NRS

≥ 3) dotyczyło 76.8% chorych w momencie przyjęcia. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy przedoperacyjnym stanem odżywienia i składem ciała, a ciężkością powikłań pooperacyjnych (Clavien-Dindo ≥ 3). Przedoperacyjne występowanie ryzyka niedożywienia (NRS ≥ 3) wiązało się jednak z dłuższym czasem hospitalizacji (13 vs 9 dni, $p = .021$). W analizie wielowymiarowej jedynymi istotnymi czynnikami wpływającymi na większe ryzyko występowania poważnych powikłań pooperacyjnych były hipalbuminemia ($p = .004$) i brak cukrzycy ($p = .032$).

Praca 3.

Analiza danych z piśmiennictwa oraz obserwacje własne wykazały, że częstymi objawami towarzyszącymi pacjentom z rakiem trzustki lub brodawki Vatera są m.in: żółtaczka mechaniczna, ból brzucha, utrata apetytu, wczesna sytość, nieintencjonalna utrata masy ciała, biegunka tłuszczowa, wzdęcia, zmiany smaku i zapachu, hipoglikemia (insulinoma), hiperglikemia. Leczenie operacyjne guza głowy trzustki obejmuje pankreatoduodenektomię (PD) metodą Whipple'a lub Traverso-Longmire. Wykazano, że w przypadku metody z zaoszczędzeniem odźwiernika występują lepsze przyrosty utraconej masy ciała po operacji przy Whipple'a. PD może wpłynąć na występowanie zaburzeń odżywiania u chorych dając zarówno wczesne, krótkoterminowe objawy, jak i późne dolegliwości.

Wczesne objawy pooperacyjne obejmują: gastroparę, przetokę trzustkową, przetokę żółciową, ostre zapalenie kikuta trzustki, cukrzycę oraz kwasicę, zapalenie otrzewnej, obrzęk limfatyczny.

Późne mogą wynikać z niewydolności wewnątrz i zewnątrzwydzielniczej trzustki; niedobory witamin A,D, E i K oraz zaburzenia glikemii, biegunki, zaburzenia apetytu, utrata masy ciała i nieprawidłowej diety.

Wnioski

Pacjenci z nowotworami trzustki i okołobrodawkowymi wykazują znaczne ryzyko niedożywienia i utraty masy ciała w okresie okołoperacyjnym. Istnieje związek pomiędzy zaawansowaniem choroby, wielkością i występowaniem przerzutów, a stanem odżywienia. Wiek chorego może wpływać na ryzyko i progresję niedożywienia oraz większą utratę masy ciała, która z kolei koreluje z większym ryzykiem zaburzeń parametrów klinicznych wpływających na zdrowie i jakość życia pacjentów. Wraz ze

wzrostem stopnia zaawansowania choroby oraz ryzykiem niedożywienia zwiększa się ryzyko hipalbuminemii, która jest niezależnym czynnikiem prognostycznym poważnych powikłań pooperacyjnych i śmiertelności.

Wykrycie nieprawidłowości i szczegółowa ocena stanu odżywienia oraz wprowadzenie indywidualnych form dietoterapii włącznie z leczeniem żywieniowym może wpłynąć na zmniejszenie ryzyka powikłań pooperacyjnych, skrócić czas pobytu w szpitalu, a także poprawić jakość życia pacjentów z operacyjnym rakiem trzustki.

Nieoczywista wydaje się być rola parametrów składu ciała oceniana przy pomocy bioimpedancji elektrycznej. Z uwagi na wczesny stopień zaawansowania choroby BIA może nie odzwierciedlać rzeczywistych zaburzeń składu ciała i faktycznego stopnia niedożywienia. Dlatego zastosowanie BIA do oceny wskaźników prognostycznych powikłań pooperacyjnych u analizowanych chorych we wczesnym stadium choroby wydaje się mieć ograniczone znaczenie. Jednak monitorowanie długoterminowych zmian masy i składu ciała u pacjentów przed i po operacjach trzustki z powodu choroby nowotworowej wydaje się być jednak zasadne. Należy podkreślić, że wnioski wymagają dalszych badań uwzględniających większą grupę analizowanych pacjentów na wczesnych etapach zaawansowania raka trzustki.

Wnioski z poszczególnych prac:

Praca 1. Pacjenci zakwalifikowani do operacji trzustki z powodu choroby nowotworowej charakteryzują się nieprawidłowym stanem odżywienia i znaczną utratą masy ciała, jednocześnie stosunkowo wysokimi wartościami BMI oraz prawidłowym poziomem albumin i białka całkowitego. Skład ciała chorych z rakiem trzustki lub nowotworem brodawki Vatera nie różni się istotnie u pacjentów z guzem nieresekcyjnym a operacyjnym. Wykrycie zaburzeń składu ciała jest trudne do identyfikacji na wczesnym etapie rozwoju choroby. Pacjenci z guzem nieresekcyjnym wykazywali cięższy stopień niedożywienia, co może być wynikiem zaawansowania choroby. Właściwa, szczegółowa ocena stanu odżywienia pacjentów kwalifikowanych do operacji trzustki, obejmująca pomiary składu ciała, jest szczególnie istotna i powinna stanowić nieodzowny element indywidualnej terapii żywieniowej na każdym etapie leczenia. Przyszłe badania powinny uwzględniać monitorowanie składu ciała oraz zmiany stanu odżywienia pacjentów z rakiem trzustki zakwalifikowanych do leczenia chirurgicznego. Należy szczegółowo ocenić rolę prognostyczną analizowanych parametrów w odniesieniu do występowania powikłań pooperacyjnych i odległych wyników leczenia w tej grupie nowotworów.

Praca 2. Istnieje kilka czynników prognostycznych operacyjnego raka trzustki, mogących mieć pośredni lub bezpośredni związek ze stanem odżywienia. Hipoalbuminemia ($< 3.5\text{g/dL}$) zwiększa ryzyko powikłań pooperacyjnych u chorych z nowotworami trzustki lub okołobrodawkowymi. Pacjenci z ryzykiem niedożywienia NRS ≥ 3 mają istotnie niższy poziom albumin niż pacjenci bez ryzyka. Dlatego należy dokonać oceny stanu odżywienia oraz zidentyfikować czynniki ryzyka niedożywienia każdorazowo przed operacją. Rola pomiaru BIA wydaje się być ograniczona u pacjentów we wczesnym stadium guza trzustki lub brodawki Vatera, jednak może być pomocna w pogłębieniu oceny stanu odżywienia i identyfikować skrajne zaburzenia składu ciała, które mogą mieć wartość prognostyczną. Należy podkreślić, że BIA może być czułym wskaźnikiem monitorowania zmian w składzie ciała w okresie pooperacyjnym i długoterminowym. Obecność cukrzycy zmniejsza ryzyko powikłań pooperacyjnych. Zatem identyfikacja zaburzeń glikemii jest ważnym elementem przedoperacyjnej oceny ryzyka komplikacji związanych z leczeniem chirurgicznym.

Praca 3. Pacjenci po operacjach trzustki mogą wykazywać niedobory pokarmowe oraz dolegliwości wpływające na zaburzenia stanu odżywienia i jakość życia. Ze względu na złe rokowanie i wysoką śmiertelność wśród pacjentów poddawanych operacjom trzustki z powodu nowotworu, konieczne jest stosowanie zindywidualizowanej terapii dietetycznej, w tym żywienia klinicznego zarówno przed jak i po leczeniu chirurgicznym. Opracowanie takich rekomendacji i wprowadzenie ich w praktykę mogłoby poprawić stan odżywienia i parametry kliniczne oraz zmniejszyć ryzyko powikłań śródoperacyjnych, zmniejszając jednocześnie niekorzystne skutki leczenia nowotworu i wpłynąć na lepszą jakość i być może długość życia pacjentów.