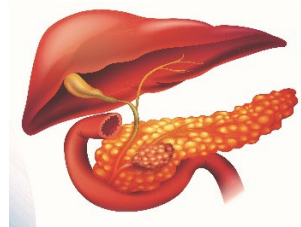




ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ-από το Α ως το Ω»



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

"ΜΕΙΖΟΝΑ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΑ ΧΕΙΡΟΥΡΓΕΙΑ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ- ΗΠΑΤΟΣ-ΧΟΛΗΦΟΡΩΝ ΚΑΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΕΚΒΑΣΗΣ ΝΟΣΗΛΕΙΑΣ-ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑΣ ΜΕ ΤΗΝ ΤΙΜΗ ΜΥΟΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΤΡΟΠΟΝΙΝΗΣ Τ"

υπό

ΕΥΑΓΓΕΛΟΥ ΤΑΤΣΙΟΥ

Ειδικευμένου Γενικής Ιατρικής

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών

«ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ-από το Α ως το Ω»

Λάρισα Μάιος, 2024

Επιβλέπων:

Δημήτριος Ζαχαρούλης, Καθηγητής Χειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Δημήτριος Ζαχαρούλης, Καθηγητής Χειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας- (Επιβλέπων),
2. Γρηγόριος Γιαμούζης, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
3. Δημήτριος Συμεωνίδης, Επίκουρος Καθηγητής Χειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

**«Major pancreatic - hepatobiliary oncological surgery and
association between clinical outcomes - morbidity and myocardial
troponin T value».**

Πίνακας Περιεχομένων

Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή.

Καρκίνος ήπατος-παγκρέατος-χοληφόρων και εργαλεία πρόγνωσης κινδύνου.

Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία

2.1 Στόχος της μελέτης.

2.2 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού ασθενών.

2.3 Μεθοδολογίας μελέτης και εξαγωγή δεδομένων.

2.4 Ορισμοί.

2.4 Στατιστική ανάλυση.

Κεφάλαιο 3 Αποτελέσματα.

3.1 Επιλογή μελέτης, περιγραφή χαρακτηριστικών ασθενών.

3.2 Επικύρωση περιεγχειρητικών επιπέδων τροπονίνης T.

3.3. Αξιολόγηση των επιπέδων TnT όσον αφορά τη μακροχρόνια επιβίωση.

Κεφάλαιο 4 Συζήτηση.

Κεφάλαιο 5 Συμπεράσματα.

Βιβλιογραφία .

Περίληψη

Ιστορικό: Οι όγκοι του ήπατος-χοληφόρων και του παγκρέατος (hepato, pancreatic and biliary - HPB) αποτελούν μερικές από τις κύριες αιτίες θανάτου που σχετίζονται με τον καρκίνο παγκοσμίως, με την πλειονότητα των ασθενών να υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση στο πλαίσιο μιας πολύτροπης θεραπευτικής στρατηγικής. Συνεπώς, η εφαρμογή ενός έγκυρου εργαλείου διαστρωμάτωσης κινδύνου είναι ζωτικής σημασίας για τη διευκόλυνση της διαδικασίας λήψης συγκατάθεσης μετά από ενημέρωση, μαζί με τη λήψη κλινικών αποφάσεων, και για τη σύγκριση της χειρουργικής έκβασης μεταξύ των διαφορετικών παρόχων υγειονομικής περίθαλψης είτε για την αξιολόγηση των υπηρεσιών είτε για τον ιατρικό κλινικό έλεγχο. Τα περιεγχειρητικά επίπεδα τροπονίνης έχουν προταθεί ως ένα αποτελεσματικό και εύχρηστο εργαλείο για την αξιολόγηση του κινδύνου μετεγχειρητικής μυοκαρδιακής βλάβης και θνησιμότητας εντός 30 ημερών μετά από το χειρουργείο. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η επικύρωση των περιεγχειρητικών επιπέδων τροπονίνης ως προγνωστικό παράγοντα όσον αφορά τη μετεγχειρητική μυοκαρδιακή βλάβη και τη θνησιμότητα των 30 πρώτων ημερών σε Έλληνες ενήλικες ογκολογικούς ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση HPB.

Μέθοδος: Συνολικά, 195 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση που πραγματοποιήθηκε από μία αποκλειστικά χειρουργική ομάδα σε ένα μόνο τριτοβάθμιο νοσοκομείο τα έτη 2020-2023. Αξιολογήθηκαν τα περιεγχειρητικά επίπεδα της μυοκαρδιακής τροπονίνης T (TnT) πριν από τη χειρουργική επέμβαση, στις 24 και 48 ώρες μετεγχειρητικά. Η ακρίβεια του μοντέλου αξιολογήθηκε με βάση τους λόγους παρατηρούμενης προς αναμενόμενη (O:E) θνησιμότητα και την περιοχή κάτω από τη λειτουργική χαρακτηριστική καμπύλη του δέκτη (AUC). Η επιβίωση σε ένα έτος μετεγχειρητικά συγκρίθηκε μεταξύ των ασθενών με υψηλά και φυσιολογικά επίπεδα TnT στις 24 ώρες μετεγχειρητικά.

Αποτελέσματα: Δεκατρείς ασθενείς (6,6%) πέθαναν εντός 30 ημερών από τη χειρουργική επέμβαση. Τα επίπεδα TnT στις 24 ώρες μετεγχειρητικά σχετίζονταν με εξαιρετική διακριτική ικανότητα και παρείχαν καλύτερη βαθμονόμηση. Οι ασθενείς με φυσιολογικά επίπεδα TnT στις 24 ώρες μετεγχειρητικά συσχετίστηκαν με

υψηλότερη μακροπρόθεσμη επιβίωση σε σύγκριση με εκείνους που παρουσίασαν αυξημένα επίπεδα TnT.

Συμπεράσματα: Η TnT στις 24 ώρες μετεγχειρητικά είναι ένα αποτελεσματικό εργαλείο εκτίμησης του κινδύνου που θα πρέπει να εφαρμόζεται στην περιεγχειρητική πορεία των ασθενών που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση για καρκίνο HPB.

Λέξεις κλειδιά: τροπονίνη; TnT; HPB; καρκίνος παγκρέατος; καρκίνος ήπατος; καρκίνος χοληφόρων; MINS.

Abstract

Background: Hepatobiliary and pancreatic (HPB) tumors represent some of the leading cancer-related causes of death worldwide, with the majority of patients undergoing surgery in the context of a multimodal treatment strategy. Consequently, the implementation of an accurate risk stratification tool is crucial to facilitate informed consent, along with clinical decision making, and to compare surgical outcomes among different healthcare providers for either service evaluation or clinical audit. Perioperative troponin levels have been proposed as a feasible and easy-to-use tool in order to evaluate the risk of postoperative myocardial injury and 30-day mortality. The purpose of the present study is to validate the perioperative troponin levels as a prognostic factor regarding postoperative myocardial injury and 30-day mortality in Greek adult oncological patients undergoing HPB surgery.

Method: In total, 195 patients undergoing surgery performed by a single surgical team in a single tertiary hospital (2020–2022) were included. Perioperative levels of troponin before surgery and at 24 and 48 h postoperatively were assessed. Model accuracy was assessed by observed-to-expected (O:E) ratios, and area under the receiver operating characteristic curve (AUC). Survival at one year postoperatively was compared between patients with high and normal TnT levels at 24 h postoperatively.

Results: Thirteen patients (6.6%) died within 30 days of surgery. TnT levels at 24 h postoperatively were associated with excellent discrimination and provided the best-performing calibration. Patients with normal TnT levels at 24 h postoperatively were associated with higher long-term survival compared to those with high TnT levels.

Conclusions: TnT at 24 h postoperatively is an efficient risk assessment tool that should be implemented in the perioperative pathway of patients undergoing surgery for HPB cancer.

Key words: troponin; TnT; pancreatic cancer; HPB; hepatobiliary cancer; MINS

Κεφάλαιο 1. Εισαγωγή

Καρκίνος ήπατος-παγκρέατος-χοληφόρων και εργαλεία πρόγνωσης κινδύνου.

Το πάγκρεας είναι ένα όργανο-αδένας το οποίο βρίσκεται στον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο. Ανατομικά /περιγραφικά χωρίζεται σε : κεφαλή, αυχένα, σώμα και ουρά, ενώ από άποψη φυσιολογίας είναι μικτός αδένας, έχοντας δύο μοίρες, την εξωκρινή και την ενδοκρινή μοίρα από τις οποίες παράγονται και εκκρίνονται ορμόνες οι οποίες παίζουν σημαντικό ρόλο σε διάφορες διεργασίες στο ανθρώπινο σώμα. Η ύπαρξη λοιπόν μιας εξεργασίας χαρακτηρίζεται από την τοποθεσία όπου εντοπίζεται στο όργανο αυτό αλλά και σε ποια μοίρα. Έτσι διαμορφώνονται δύο μεγάλες κατηγορίες νεοπλασμάτων του παγκρέατος, το αδενοκαρκίνωμα (PDAC) και οι νευροενδοκρινείς όγκοι του παγκρέατος (PNETS). Οι PNETS με τη σειρά τους διαχωρίζονται στις εξής δύο κατηγορίες τα μη λειτουργικά NETS (NF-Pan NETS) και τα λειτουργικά (F-Pan NETS). Τα δεύτερα κατηγοριοποιούνται σε : ινσουλίνωμα, γλυκαγόνομα, γαστρίνωμα, όγκος VIP, σωματοστατίνωμα. Η συντριπτική πλειοψηφία, σε ποσοστό που αγγίζει το 95% του συνόλου των παγκρεατικών καρκίνων ανήκει στην πρώτη κατηγορία που αναφέρθηκε τα αδενοκαρκίνωματα και κυρίως εμφανίζονται σε πόρους του εξωκρινούς παγκρέατος.

Οι όγκοι του ήπατος χωρίζονται σε πρωτοπαθείς όγκους οι οποίοι προέρχονται από το ηπατικό παρέγχυμα και σε όγκους οι οποίοι είναι προϊόν μετάστασης-μεταστατικός καρκίνος ήπατος. Το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (HCC) και το χολαγγειοκαρκίνωμα (CC) είναι οι δύο συχνότεροι πρωτοπαθείς κακοήθεις όγκοι του ήπατος με διαφοροποίηση ηπατοκυττάρων και χοληφόρων, αντίστοιχα. Κύριος εκπρόσωπος των πρωτοπαθών όγκων του ήπατος είναι το HCC το οποίο κατηγοριοποιείται στην σπανιότερη μορφή του ινοπεταλοειδες, και το επιθηλιοειδές. Το αγγειοσάρκωμα είναι μια μορφή πρωτοπαθούς κακοήθειας προερχόμενο από το αγγειακό ηπατικό δίκτυο. Μετάσταση στο ήπαρ μπορεί να δώσει κάθε όργανο με συνηθέστερα : το πάγκρεας, το παχύ έντερο, ο πνεύμονας, ο μαστός. Αιτιολογικοί παράγοντες αποτελούν κυρίως οι ηπατίτιδες και όποιος άλλος παράγοντας οδηγεί σε ηπατική κίρρωση. Η ηπατίτιδα Β, και η χρόνια νόσος από ηπατίτιδα C καθώς και η χρόνιας αλκοολισμός μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα, λιπώδης ηπατική νόσος που

σχετίζεται με μεταβολική δυσλειτουργία (MAFLD), πρωτοπαθής χολική κίρρωση, και κάποιες μεταβολικές νόσοι όπως αιμοχρωμάτωση, νόσος Wilson, ανεπάρκεια α1-αντιθρυψίνης.

Οι όγκοι ήπατος-χοληφόρων και παγκρέατος (HPB), αποτελούν μερικές από τις κύριες αιτίες θανάτου που σχετίζονται με τον καρκίνο παγκοσμίως. Η επιδημιολογία του καρκίνου του παγκρέατος είναι ανησυχητική σε όλες τις διαφοροποιήσεις που εμφανίζει σε συχνότητα, περιοχή και ανά πληθυσμό με υψηλό ποσοστό θνητότητας, αντιπροσωπεύοντας το 4,7% όλων των θανάτων που σχετίζονται με τον καρκίνο^{1,2,3}. Καθώς είναι και η τέταρτη αιτία θανάτου σε άντρες και τρίτη αιτία θανάτου από καρκίνο σε γυναίκες στις ΗΠΑ για το έτος 2023⁴, με ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών να υποβάλλονται σε δυνητικά θεραπευτική χειρουργική επέμβαση. Γενικά, οι όγκοι αυτοί συνδέονται με πτωχή πρόγνωση (η πρόγνωση είναι δυσμενής), δεδομένου ότι πολλοί από αυτούς τους τύπους καρκίνου διαγιγνώσκονται σε αρκετά προχωρημένο στάδιο. Έτσι, η καθυστερημένη διάγνωση του καρκίνου του παγκρέατος σε προχωρημένο στάδιο καθώς και λόγω της ανατομικής θέσης του δίνει πολύ γρήγορα μεταστάσεις αποτελεί έναν από τους πιο θανατηφόρους καρκίνους παγκοσμίως^{1,3}. Μεταξύ των διαγνωσμένων με καρκίνο ασθενών, το ποσοστό 5ετούς επιβίωσης δεν υπερβαίνει το 10% ^{2,3}. Στην Ευρώπη, το έτος 2022, πραγματοποιήθηκαν 146.553 καινούργιες διαγνώσεις καρκίνου του παγκρέατος, από 140.116 που ήταν το έτος 2020, ενώ για τον ηπατοκυτταρικό καρκίνο τα νούμερα ήταν αντίστοιχα υψηλότερα συγκριτικά με το 2020, φτάνοντας τις 88.871 καινούργιες περιπτώσεις όπως αυτά καταγράφηκαν, βάσει των δεδομένων του διεθνή οργανισμού για την έρευνα του καρκίνου (IARC) του ΠΟΥ. Το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα είναι μία από τις συνήθεις κακοήθειες παγκοσμίως με την επίπτωση της νόσου να φτάνει τα 866.136 περιστατικά για το 2022 σε όλο τον κόσμο. Παράλληλα, οι προβλέψεις του ίδιου οργανισμού παρουσιάζουν αυξανόμενα ποσοστά εμφάνισης νέων περιστατικών τα οποία υπολογίζεται να ανέλθουν σε 187.663 για το 2045 για καρκίνο του παγκρέατος και 112.316 νέα περιστατικά με ηπατοκυτταρικό καρκίνο⁴. Βλέπουμε λοιπόν ότι ο καρκίνος HPB αποκτά ανοδική τάση⁵. Η αύξηση της επίπτωσης στον πληθυσμό, του σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) του οποίου η συσχέτιση με τον καρκίνο του παγκρέατος δεν έχει διευκρινιστεί αλλά υπάρχει επιδημιολογική συσχέτιση καθώς και η αύξηση της παχυσαρκίας ειδικά με τη μορφή της νοσογόνου παχυσαρκίας η οποία αποτελεί και προδιαθεσική νόσος/παράγοντας για εμφάνιση καρκίνου του παγκρέατος

πιθανόν να ενισχύουν και φαίνεται να ισχυροποιούν αυτήν την συνεχή τάση για αύξηση του αριθμού νέων περιπτώσεων καρκίνου του παγκρέατος κάθε έτος⁶. Παρόλου που δεν έχει τεκμηριωθεί η αιτιολογική συσχέτιση ΣΔ και καρκίνου του παγκρέατος, η αιφνίδια εμφάνιση ΣΔ, ειδικά χωρίς την ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού του ασθενή πρέπει να προβληματίζει έως και να ανησυχεί τον ιατρό της πρωτοβάθμιας υγείας και να τον κατευθύνει προς διερεύνηση- αποκλεισμό πιθανού καρκίνου το παγκρέατος⁷. Τέλος, άλλοι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη παγκρεατικού καρκίνου εκτός της παχυσαρκίας και του ΣΔ που αναφέρθηκαν πιο πάνω αποτελούν το κάπνισμα, κάποιοι γενετικοί παράγοντες (συσχέτιση γονιδίων BRCA1/2, CDKN2A), η μη κληρονομική χρόνια παγκρεατίτιδα, και η χολοκυστεκτομή⁸.

Με ποικίλη συμπτωματολογία αλλά μη ειδική, κάνοντας την διάγνωση μια αρκετά δύσκολη υπόθεση ,συμπτώματα που υποδηλώνουν καρκίνο παγκρέατος είναι: αδυναμία 86%, απώλεια βάρους 85%, ανορεξία 83%, κοιλιακά άλγη 79%, σκουρόχρωμα ούρα 59%, ναυτία 51%, άλγος ράχης-οσφυϊκής περιοχής 44%. Μάλιστα, όγκοι όπως το παγκρεατικό αδενοκαρκίνωμα το οποίο τοπογραφικά βρίσκεται στην ουρά του παγκρέατος, μπορεί να εξελίσσονται με σιωπηλό, υποκλινικό πρότυπο χωρίς να δίνουν ιδιαίτερα συμπτώματα, δυσχεραίνοντας έτσι την έγκαιρη διάγνωση και την θεραπευτική αντιμετώπιση. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την δυσχέρεια της κατάστασης για τον θεράποντα ιατρό τόσο σε θέμα πρακτικής χειρουργικής αντιμετώπισης αλλά και σε θέματα διαχείρισης του ογκολογικού ασθενή και της φροντίδας του πριν αλλά και μετά τη χειρουργική επέμβαση. Σε αυτό το πλαίσιο, η ακριβής αξιολόγηση του περιεγχειρητικού κινδύνου είναι ζωτικής σημασίας για τη διευκόλυνση της κοινής λήψης αποφάσεων (SDM) και των διαδικασιών συγκατάθεσης μετά από ενημέρωση μεταξύ των ιατρών λοιπών ειδικοτήτων, των χειρουργών και των ασθενών που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση αλλά και για τη βελτίωση της κλινικής πρακτικής καθ' όλης της διάρκειας της περιεγχειρητικής πορείας. Επιπλέον, η εφαρμογή ενός ακριβούς εργαλείου διαστρωμάτωσης κινδύνου επιτρέπει την πραγματική σύγκριση των χειρουργικών αποτελεσμάτων μεταξύ διαφορετικών παρόχων υγειονομικής περίθαλψης, είτε για την αξιολόγηση υπηρεσιών είτε για τον κλινικό έλεγχο, επιτρέποντας έτσι τον σχεδιασμό και την εφαρμογή πρωτοβουλιών βελτίωσης της γενικότερης ποιότητας προς όφελος και επίκεντρο πάντα του ογκολογικού ασθενή.

Τις τελευταίες δεκαετίες έχουν εισαχθεί στην κλινική πράξη αρκετά εργαλεία διαστρωμάτωσης κινδύνου⁹. Στην πραγματικότητα, αυτά τα εργαλεία διαστρωμάτωσης κινδύνου μπορούν να υποδιαιρεθούν σε δύο κατηγορίες. Η πρώτη κατηγορία αποτελείται από τις βαθμολογίες κινδύνου και η δεύτερη από μοντέλα πρόβλεψης κινδύνου. Και οι δύο αυτές κατηγορίες ,αναπτύσσονται συνήθως με τη χρήση πολυμεταβλητής ανάλυσης παραγόντων κινδύνου που στοχεύουν σε ένα συγκεκριμένο αποτέλεσμα⁹. Συζητώντας για τα εργαλεία εκτίμησης κινδύνου σε χειρουργικές επεμβάσεις HPB, είναι σημαντικό να λαμβάνεται υπόψη η ευαισθησία και η ειδικότητα των δύο αυτών εργαλείων: του American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program, και του Revised Cardiac Risk Index. Πρόκειται για εργαλεία που χρησιμοποιούνται ευρέως στην εκτίμηση του χειρουργικού κινδύνου, αλλά η αποτελεσματικότητά τους σε χειρουργικές επεμβάσεις HPB απαιτεί προσεκτική εκτίμηση¹⁰. Παρόλο που το ACS-NSQIP είναι γνωστό για την ολοκληρωμένη συλλογή δεδομένων αλλά και τα προσαρμοσμένα στον κίνδυνο χειρουργικά αποτελέσματα, η ευαισθησία και η ειδικότητά του εργαλείου αυτού στην πρόβλεψη πιθανών επιπλοκών πρέπει να μελετηθούν περαιτέρω, ειδικά σε χειρουργικές επεμβάσεις HPB. Ομοίως, το RCRI, το οποίο αρχικά σχεδιάστηκε για την εκτίμηση του καρδιακού κινδύνου σε μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, ενδέχεται να έχει περιορισμούς όταν εφαρμόζεται σε επεμβάσεις HPB λόγω της ιδιαίτερης φύσης των επεμβάσεων αυτών¹¹. Όταν εξετάζεται η αξία των εργαλείων προεγχειρητικής εκτίμησης κινδύνου στις επεμβάσεις HPB, είναι επίσης σημαντικό να εξεταστεί η σημασία του εργαλείου Surgical Outcomes Risk Tool¹². Το SORT έχει σχεδιαστεί ειδικά για την αξιολόγηση του κινδύνου που σχετίζεται με πολύπλοκες χειρουργικές επεμβάσεις, όπως η χειρουργική ήπατος και παγκρέατος. Η ανάπτυξη και η ενσωμάτωση μιας πλατφόρμας πρόβλεψης πιθανών κινδύνων, συγκεκριμένα για την χειρουργική HPB, παρόμοιας με την SORT, είναι ζωτικής σημασίας για την ακριβή αξιολόγηση των κινδύνων αλλά και την πρόβλεψη πιθανής αρνητικής έκβασης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αυτές τις περίπλοκες χειρουργικές επεμβάσεις. Με την ενσωμάτωση συγκεκριμένων μετρήσεων και παραγόντων ειδικών για τη διαδικασία της νόσου, το SORT μπορεί να παρέχει μια πιο προσαρμοσμένη και ακριβή εκτίμηση κινδύνου για τις επεμβάσεις HPB. Επιπλέον, η ενσωμάτωση του SORT στην προεγχειρητική εκτίμηση κινδύνου μπορεί επίσης να έχει αντίκτυπο στα μοντέλα αποζημίωσης των ασφαλιστικών εταιριών και ταμείων. Είναι δυνατό να

αντιμετωπίσει τους σημερινούς περιορισμούς στις διαθέσιμες πλατφόρμες-εργαλεία και να διασφαλίσει ότι η πολυπλοκότητα και οι ειδικές εκτιμήσεις των χειρουργικών επεμβάσεων HPB αντικατοπτρίζονται επαρκώς στην αξιολόγηση, οδηγώντας σε εγκυρότερη αξιολόγηση του κόστους και κατανομή των πόρων. Σύμφωνα με μια πρόσφατη μελέτη της ερευνητικής μας ομάδας¹³, το SORT έχει επιδείξει εξαιρετική διάκριση (Area Under Curve: 0,98) και χαρακτηριστικά διαστρωμάτωσης στην πρόβλεψη της θνησιμότητας 30 ημερών όσον αφορά ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργεία παγκρέατος.

Παρά, το αυξανόμενο ενδιαφέρον για πιο προηγμένες, ευαίσθητες και ακριβείς μεθόδους πρόβλεψης κινδύνου, τα μοντέλα διαστρωμάτωσης κινδύνου παραμένουν η πιο προσιτή, άμεση και ταυτόχρονα προσβάσιμη επιλογή για το σκοπό αυτό. Παρ' όλα αυτά, ακόμη και σήμερα δεν χρησιμοποιούνται αρκετά στην καθημερινή κλινική πράξη, πιθανώς λόγω της ελλιπούς ενημέρωσης των κλινικών ιατρών σχετικά με τα διαθέσιμα εργαλεία, σε συνδυασμό με ορισμένες επιφυλάξεις σχετικά με την πολυπλοκότητα και την ακρίβειά τους¹². Δεδομένου του υψηλού κινδύνου περιεγχειρητικών ανεπιθύμητων καρδιακών συμβάντων σε ογκολογικούς χειρουργικούς ασθενείς, ο υπολογισμός των περιεγχειρητικών μεταβολών των επιπέδων της τροπονίνης T (TnT) έχει προταθεί ως εν δυνάμει προγνωστικός δείκτης για τέτοια συμβάντα, αλλά η εφαρμογή του στην κλινική πράξη δεν έχει υιοθετηθεί και διερευνηθεί ευρέως¹⁴.

Πρόσφατα, εισήχθη η διάγνωση της μυοκαρδιακής βλάβης στο πλαίσιο μη καρδιακής χειρουργικής επέμβασης (MINS) για να δοθεί μεγαλύτερη σημασία και προσοχή στην περιεγχειρητική περίοδο για τυχόν μεταβολές των επιπέδων τροπονίνης μετά από μη καρδιακή χειρουργική επέμβαση. καθώς αυτές οι μεταβολές παρουσιάζουν μεγάλη προγνωστική σημασία¹⁴. Τα διαγνωστικά κριτήρια για την MINS βασίζονται στη μέτρηση επιπέδων τροπονίνης T τέταρτης γενιάς (TnT) στο πλάσμα άνω των 0,03 ng/ml, που αποδίδονται σε ισχαιμία του μυοκαρδίου, η οποία εμφανίζεται εντός 30 ημερών μετά από μη καρδιοχειρουργική επέμβαση¹⁴. Δεν είναι γνωστό εάν η MINS σχετίζεται με ανεπιθύμητα συμβάντα ή κακή πρόγνωση σε χειρουργικούς ασθενείς με HPB. Παρόλα αυτά, ο υψηλός εγγενής κίνδυνος μετεγχειρητικών επιπλοκών που σχετίζεται με τους χειρουργικούς ασθενείς με HPB, τους καθιστά ομάδα ιδιαίτερου κλινικού ενδιαφέροντος. Με βάση τη δυνητική σημασία της TnT ως περιεγχειρητικού προγνωστικού δείκτη, σχεδιάσαμε μια προοπτική μελέτη με στόχο να προσδιορίσουμε (i) τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση HPB με και χωρίς MINS, (ii)

την έκβαση 30 ημερών για τους ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση HPB με και χωρίς MINS και (iii) τη μακροπρόθεσμη επιβίωση των ασθενών με περιεγχειρητική αύξηση της TnT. Εδώ, παρουσιάζουμε τα πρώιμα αποτελέσματα αυτής της μελέτης.

Κεφάλαιο 2. Μεθοδολογία/Methods

2.1 Στόχος ανασκόπησης

Ο υψηλός εγγενής κίνδυνος μετεγχειρητικών επιπλοκών που σχετίζεται με τους ογκολογικούς χειρουργικούς ασθενείς HPB, τους καθιστά ομάδα ιδιαίτερου κλινικού ενδιαφέροντος. Με βάση τη δυνητική αξία και χρησιμότητα της μυοκαρδιακής τροπονίνης T αλλά και ανάδειξη της ως δείκτη περιεγχειρητικού προγνωστικού κινδύνου και επιπλοκών, σχεδιάσαμε μια προοπτική μελέτη με στόχο να προσδιορίσουμε : (1) τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση HPB με και χωρίς MINS, (2) τα κλινικά αποτελέσματα, την έκβαση νοσηλείας, των 30 πρώτων ημερών μετά τη χειρουργική επέμβαση HPB σε ογκολογικούς ασθενείς με και χωρίς MINS, (3) τη μακροπρόθεσμη επιβίωση των ασθενών αυτών.

2.2 Κριτήρια ένταξης ασθενών και κριτήρια αποκλεισμού

Τα δεδομένα ελήφθησαν από μια προοπτικά διατηρούμενη βάση δεδομένων αποτελούμενη από διαδοχικούς ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση για καρκίνο του HPB μεταξύ της 1ης Ιανουαρίου 2020 και της 31ης Αυγούστου 2023. Εξαίρεσαμε όλους τους ασθενείς που δεν παρείχαν συγκατάθεση μετά από ενημέρωση και εκείνους που δεν ακολούθησαν το πρωτόκολλο μέτρησης των επιπέδων TnT. Όλες οι επεμβάσεις πραγματοποιήθηκαν από την ίδια χειρουργική ομάδα με επικεφαλής τον επιβλέποντα συγγραφέα κ. Δημήτριο Ζαχαρούλη (DZ) στη Χειρουργική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας. Τα δεδομένα σχετικά με την ηλικία, το φύλο, τον δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ), τις προηγούμενες επεμβάσεις, την κατάταξη βάση της Αμερικανικής Εταιρείας Αναισθησιολογίας (ASA), την χειρουργική προτεραιότητα (επείγουσα/μη επείγουσα κατάσταση), καθώς και ο τύπος της επέμβασης κάθε περιστατικού καταγράφηκαν προοπτικά. Ως θνησιμότητα ορίστηκε οποιοσδήποτε θάνατος επήλθε κατά τις πρώτες 30 ημέρες ή

κατά τη διάρκεια της παραμονής στο νοσοκομείο, εάν αυτήν ήταν παραπάνω από 30 ημέρες. Παρακολουθήσαμε και έγινε καταγραφή της επιβίωσης ενός έτους σε όλους τους ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στη βάση δεδομένων.

2.3 Μεθοδολογία μελέτης και εξαγωγής δεδομένων

Η παρούσα μελέτη διεξήχθη σύμφωνα με το πρωτόκολλο που συμφωνήθηκε από όλους τους συγγραφείς. Πρόκειται για μια προοπτική μελέτη κοόρτης που τηρεί τις κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με την καταγραφή και δημοσίευσης μελετών του “Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology” (STROBE)¹⁵. Τα δεδομένα ελήφθησαν από μια προοπτικά διατηρούμενη βάση δεδομένων διαδοχικά περιστατικά, που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση για καρκίνο του HPB μεταξύ της 1ης Ιανουαρίου 2020 και της 31ης Αυγούστου 2023. Εξαίρεσαμε όλους τους ασθενείς που δεν παρείχαν συγκατάθεση μετά από ενημέρωση και εκείνους που δεν ακολούθησαν το πρωτόκολλο μέτρησης των επιπέδων TnT. Όλες οι επεμβάσεις πραγματοποιήθηκαν από την ίδια χειρουργική ομάδα με επικεφαλής τον καθηγητή και επιβλέποντα συγγραφέα κ Δημήτριο Ζαχαρούλη (DZ) στη Χειρουργική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας, Ελλάδα. Η δεοντολογική έγκριση ελήφθη από την Επιστημονική Επιτροπή του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας (αριθμός πρωτοκόλλου: 41743/10-01-20). Η συγκατάθεση δόθηκε από όλους τους ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στην έρευνα, μετά από ενημέρωση και αποθηκεύτηκε με ασφαλή τρόπο. Δεν χρησιμοποιήθηκαν μέθοδοι υπολογισμού όσον αφορά τυχόν τιμές και δεδομένα που λείπουν.

Τα δεδομένα σχετικά με την ηλικία, το φύλο, τον δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ), τις προηγούμενες επεμβάσεις, την κατάταξη βάσει της Αμερικανικής Εταιρείας Αναισθησιολογίας (ASA), την χειρουργική προτεραιότητα (επείγουσα/μη επείγουσα κατάσταση) και τον τύπο της επέμβασης συλλέχθηκαν προοπτικά. Ως θνησιμότητα ορίστηκε κάθε θάνατος που επήλθε κατά τη διάρκεια των πρώτων 30 ημερών ή κατά τη διάρκεια της παραμονής των ασθενών στο νοσοκομείο, εάν αυτή ήταν μεγαλύτερη από 30 ημέρες. Ο προβλεπόμενος κίνδυνος θνησιμότητας προσδιορίστηκε με τη χρήση του εργαλείου Surgical Outcome Risk Tool (SORT)¹². Ο υπολογισμός της βαθμολογίας SORT πραγματοποιήθηκε με τη χρήση μηχανής υπολογισμού διαδικτυακά που αναπτύχθηκε από τους Πρωτόπαππα και συνεργάτες¹², μαζί με την αναβαθμισμένη έκδοση της που ενσωματώνει υποκειμενικές πληροφορίες¹⁶. Το μοντέλο SORT περιλαμβάνει τις ακόλουθες παραμέτρους: ASA physical status (PS), χειρουργική προτεραιότητα (εκλεκτική, επείγουσα, άμεση),

χειρουργικές ειδικότητες, σοβαρότητα χειρουργικής επέμβασης (μείζων/σύνθετη), κατάσταση κακοήθειας, ηλικία (65-79 ή ≥ 80 ετών) και κίνδυνος μετεγχειρητικού παγκρεατικού συριγγίου (POPF) (υψηλός ή χαμηλός κίνδυνος).

2.4 Ορισμοί

Το πρωταρχικό τελικό σημείο της μελέτης ορίστηκε ως η αξιολόγηση των χαρακτηριστικών διάκρισης και βαθμονόμησης της μυοκαρδιακής τροπονίνης T (TnT), που μετρήθηκε σε τρεις χρονικές στιγμές (προεγχειρητικά, 24 και 48 ώρες μετεγχειρητικά), στην πρόβλεψη της θνησιμότητας.

Το δευτερεύον καταληκτικό σημείο ήταν η αξιολόγηση όσον αφορά την επιβίωση ενός έτους των ασθενών με φυσιολογικά επίπεδα TnT στις 24 ώρες μετεγχειρητικά σε σύγκριση με εκείνους με υψηλά επίπεδα TnT στις 24 ώρες μετεγχειρητικά. Το επίπεδο αποκοπής της TnT ορίστηκε σε 0,03 ng/ml

Τα διαγνωστικά κριτήρια για το MINS περιλαμβάνουν μέγιστο επίπεδο τροπονίνης T (τέταρτης γενιάς TnT) πλάσματος 0,03 ng/ml ή υψηλότερο, το οποίο αποδίδεται ότι οφείλεται σε ισχαιμία του μυοκαρδίου, η οποία εμφανίζεται εντός 30 ημερών μετά από μη καρδιοχειρουργική επέμβαση την οποία ο ασθενείς μπορεί και να βιώνει χωρίς όμως να την αντιλαμβάνεται λόγω απουσίας συμπτωμάτων^{11,17}. Χρησιμοποιήσαμε το σύστημα Flex AQT90 Delta Medical® για τη μέτρηση των επιπέδων TnT. Κατά την περίοδο αυτή, η μέτρηση της τροπονίνης T είχε προγραμματιστεί να γίνεται σε τρεις χρονικές στιγμές: προεγχειρητικά κατά την εισαγωγή του ασθενούς στο νοσοκομείο, στις 24 και 48 ώρες μετεγχειρητικά.

2.5 Στατιστική ανάλυση

Αξιολογήσαμε τα χαρακτηριστικά διάκρισης (την ικανότητα διαχωρισμού των ασθενών που πέθαναν από εκείνους που δεν πέθαναν) και τα χαρακτηριστικά βαθμονόμησης (την ικανότητα πρόβλεψης των ποσοστών θνησιμότητας σε συμφωνία με τα πραγματικά παρατηρούμενα ποσοστά θνησιμότητας) της προεγχειρητικής TnT, καθώς και της TnT στις 24 και 48 ώρες μετεγχειρητικά. Η διάκριση αξιολογήθηκε με την παραγωγή καμπυλών χαρακτηριστικών δέκτη-λειτουργίας (ROC) και με τον υπολογισμό της περιοχής κάτω από την καμπύλη ROC (AUC). Η AUC προσδιορίστηκε με τον υπολογισμό των διαστημάτων εμπιστοσύνης 95 % και συγκρίθηκε με τη χρήση μη παραμετρικών δοκιμών ζεύγους, όπως περιγράφεται από τους DeLong και συνεργάτες¹⁸. Ορίσαμε τα φτωχά, μέτρια και άριστα χαρακτηριστικά

διάκρισης του μοντέλου ως τα επίπεδα $AUC < 0,70$, $0,70-0,79$ και $0,80-1,00$, αντίστοιχα¹⁷.

Η βαθμονόμηση όσον αφορά κάθε μοντέλο υπολογίστηκε με την εκτίμηση της προβλεπόμενης θνησιμότητας (αναμενόμενη) και στη συνέχεια συγκρίθηκε με την πραγματική θνησιμότητα (παρατηρούμενη). Ο λόγος παρατηρηθέντος/αναμενόμενου ίσος με 1 αντιπροσωπεύει τέλεια ακρίβεια, ένας λόγος < 1 υποδηλώνει υπερπρόβλεψη του ποσοστού θνησιμότητας και ένας λόγος > 1 υποδηλώνει υποεκτίμηση. Η βαθμονόμηση αξιολογήθηκε περαιτέρω με τη χρήση του τεστ καλής προσαρμογής Hosmer-Lemeshow (H-L), ορίζοντας την έλλειψη προσαρμογής ως τιμή $p \leq 0,05$ ¹⁷. Στις περιπτώσεις όπου η μεταβλητή έκβασης διαχώριζε πλήρως τη μεταβλητή πρόβλεψης περιγράφηκε τέλειος διαχωρισμός.

Συγκρίναμε επίσης την επιβίωση στο πρώτο έτος μετεγχειρητικά, μεταξύ των ασθενών με που εμφάνισαν υψηλά επίπεδα TnT και φυσιολογικά επίπεδα TnT στις 24 ώρες μετεγχειρητικά, κατασκευάζοντας ένα γράφημα Kaplan-Meier. Ως όριο που υποδεικνύει ένα στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα ορίστηκε μια τιμή $p < 0,05$. Επιπλέον, χρησιμοποιήθηκε η στατιστική μέθοδος Mantel-Haenszel για την εκτίμηση του λόγου κινδύνου (HR) με τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης (95% CI). Τέλος, πραγματοποιήσαμε πολλαπλή λογιστική παλινδρόμηση για να προσαρμόσουμε την TnT για την ηλικία, τον προ εγχειρητικό αιματοκρίτη και τη διαστρωμάτωση SORT (Surgical Outcome Risk Tool).

Όλα τα δεδομένα αναλύθηκαν χρησιμοποιώντας το Microsoft® Excel 16.61 (Microsoft, Redmond, Washington, ΗΠΑ) και το Prism® Graphpad 10.0.2 for Mac (GraphPad Software, San Diego, CA).

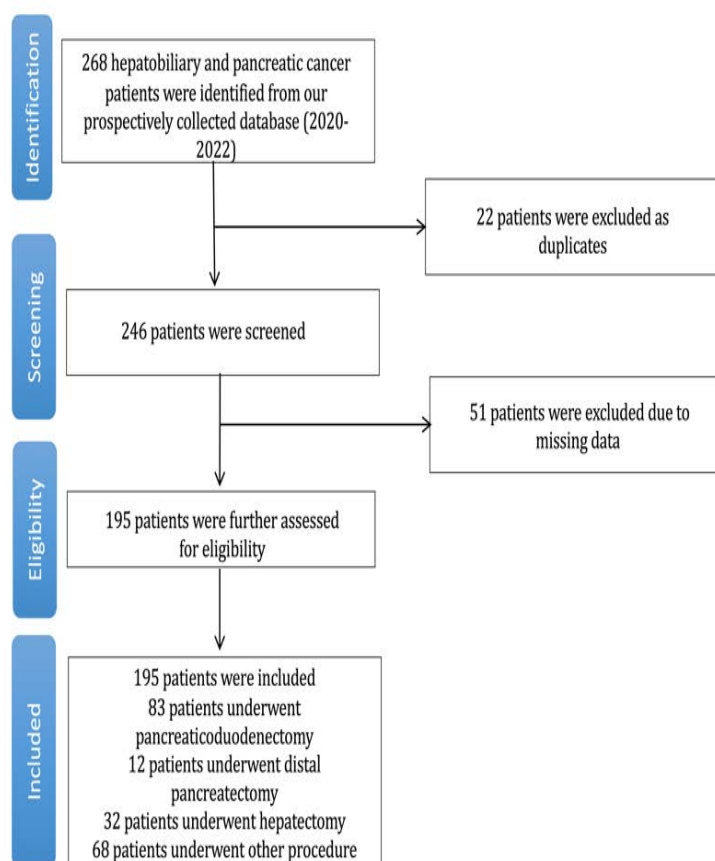
Κεφάλαιο 3. Αποτελέσματα

3.1 Περιγραφή δεδομένων ασθενών - βασικά χαρακτηριστικά

Παρουσιάζουμε τα αποτελέσματά μας σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του "Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology" (STROBE)¹⁵. Το διάγραμμα ροής της μελέτης, όσον αφορά τη διαδικασία εξαγωγής δεδομένων παρουσιάζεται στο Σχήμα 1. Συνολικά υποβλήθηκαν σε έλεγχο 268 ασθενείς και τελικά στην έρευνα μας συμπεριλήφθηκαν οι 195 από αυτούς. Τα βασικά

χαρακτηριστικά των ασθενών παρουσιάζονται στον πίνακα 1. 49 (25,1 %) ασθενείς ήταν γυναίκες με μέση ηλικία 64,2 (Τυπική Απόκλιση - SD: 11,4) έτη. Η πλειονότητα των ασθενών υποβλήθηκε σε εκλεκτική επέμβαση (81,0 %). Συνολικά 83 (42,6 %) ασθενείς υποβλήθηκαν σε παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή (Whipple), δώδεκα (6,2 %) σε απομακρυσμένη παγκρεατεκτομή και τριάντα δύο (16,4 %) σε ηπατεκτομή. Ο μέσος κίνδυνος θνησιμότητας σύμφωνα με το SORT ήταν 1,35 %. Επιπλέον, το 13,8 % των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στην έρευνα παρουσίασαν MINS. Το συνολικό ποσοστό θνησιμότητας 30 ημερών ήταν 6,6%. Η μέση μακροπρόθεσμη παρακολούθηση ήταν $227 \pm 131,1$ ημέρες, με ποσοστό εγκατάλειψης 27,6% για την ομάδα των ασθενών που εμφάνισαν υψηλή TnT και 21,1% για την ομάδα των ασθενών με φυσιολογική TnT το πρώτο 24ώρο μετά την επέμβαση, αντίστοιχα, όσον αφορά την παρακολούθηση ενός έτους.

Σχήμα 1. Διάγραμμα ροής της μελέτης.



Πίνακας1. Βασικά χαρακτηριστικά ασθενών

Δημογραφικά χαρακτηριστικά	Αριθμός ασθενών, n=195
Γυναικείο φύλο, n (%)	49 (25.1)
Μέση ηλικία, έτη (SD)	64.2 (11.4)
Ηλικία ≥ 70 (%)	60 (30.8)
BMI, (SD)	26.5 (1.9)
Μέσος αριθμός προηγούμενων επεμβάσεων, n (SD)	1.9 (1)
ASA Class, n (%)	
I	38 (19.4)
II	98 (50.3)
III	44 (22.6)
IV	15 (7.7)
SORT (SD)	1.35 (1.9)
Προτεραιότητα χειρουργείου	
Τακτικό	158 (81.0)
Επείγον	37 (19.0)
Εστία Καρκίνου, n (%)	
Πάγκρεας	164 (84.1)
Στάδιο	
Εξαιρέσιμο	110 (67.1)
Οριακά εξαιρέσιμο	54 (32.9)

PDAC	139 (84.8)
NET	14 (8.5)
Other	11 (6.7)
Hepatobiliary	31 (15.9)
Στάδιο	
I, II	25 (80.6)
III	6 (19.4)
Νεοεπικουρική θεραπεία, n (%)	87 (44.6)
Χειρουργικές επεμβάσεις, n (%)	
Παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή	83 (42.6)
Απομακρυσμένη παγκρεατεκτομή	12 (6.2)
Ηπατεκτομή	32 (16.4)
Άλλες επεμβάσεις	68 (34.8)
Απώλεια αίματος, n (%)	
< 100 ml	61 (31.3)
101 – 500 ml	92 (47.2)
501 – 1000 ml	36 (18.5)
> 1001 ml	6 (3)
Συμβάντα κατά την αναισθησία, n (%)	9 (4.6)
Βαρύτητα χειρουργείου, n (%)	
Μείζονα/σύνθετη	182 (93.3)
30-day mortality	13 (6.6)

Abbreviations: ASA: American Society of Anesthesiologists.

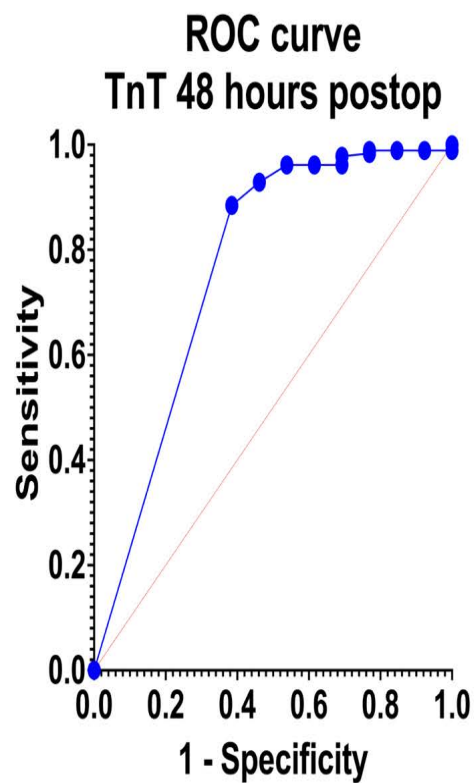
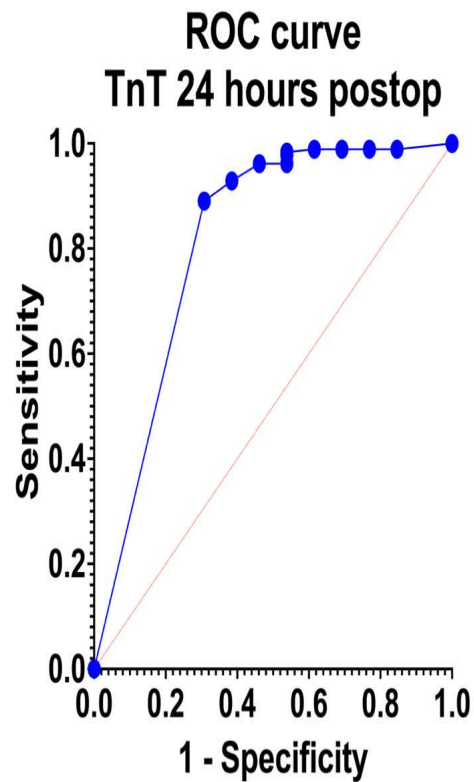
3.2. Επικύρωση των περιεγχειρητικών επιπέδων TnT

Όπως παρουσιάζεται στον πίνακα 2 και στην εικόνα 2, τα προεγχειρητικά επίπεδα της TnT συσχετίστηκαν με κακή διακριτική ικανότητα [AUC: 0,60 (95% CI: 0,42-0,77)- $p = 0,242$]. Αντίθετα, τα επίπεδα TnT στις 24 ώρες μετεγχειρητικά συσχετίστηκαν σημαντικά με εξαιρετική διακριτική ικανότητα στη πρόβλεψη επιπλοκών, διαστρωμάτωσης κινδύνου και έκβασης νοσηλείας των ασθενών [AUC: 0,88 (95% CI: 0,82-0,93)- $p < 0,001$]. Τέλος, η TnT στις 48 ώρες μετεγχειρητικά συσχετίστηκε με ικανοποιητικό επίπεδο διάκρισης ικανότητας [AUC: 0,76 (95% CI: 0,60-0,93), $p = 0,002$]. Συγκριτικά, το SORT V1 [AUC: 0,75 (95% CI: 0,60-0,90)- $p = 0,003$] και το POSSUM [AUC: 0,64 (95% CI: 0,49-0,79); $p = 0,09$] συσχετίστηκαν με χαμηλότερη διακριτική ικανότητα πρόβλεψης μετεγχειρητικών επιπλοκών στην παρούσα ανάλυση. Επιπλέον, και στις τρεις χρονικές στιγμές, η TnT συσχετίστηκε με χαμηλά τιμές Hosmer-Lemeshow, παρέχοντας έτσι μια καλής απόδοσης βαθμονόμηση. Παρ' όλα αυτά, τα επίπεδα TnT τόσο στις 24 όσο και στις 48 ώρες μετεγχειρητικά υποεκτίμησαν τη θνησιμότητα που προσδιορίστηκε με παρατηρούμενες / αναμενόμενες αναλογίες >1 . Συγκρίναμε επίσης τα προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά επίπεδα TnT, αλλά δεν διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά. Το p -value στην εν λόγω σύγκριση ήταν μεγαλύτερο από 0.05.

Πίνακας 2. Διακριτική ικανότητα (discrimination) και βαθμονόμηση (calibration) της τροπονίνης T (TnT), για την πρόβλεψη της θνησιμότητας σε ασθενείς με καρκίνο HPB που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση.

Predictive Marker	O	E	O : E	Discrimination		Calibration	
				AUC (95 % CI)	p	H - L	p
TnT Προεγχειρητική	13	0	-	0.60 (0.42 - 0.77)	0.242	1.00	0.32
TnT 24ωρών μετεγχειρητικά	13	5	2.6	0.88 (0.82 - 0.93)	< 0.001	1.38	0.24
TnT 48ωρών μετεγχειρητικά	12	2	6	0.75 (0.57 - 0.92)	0.004	2.70	0.10

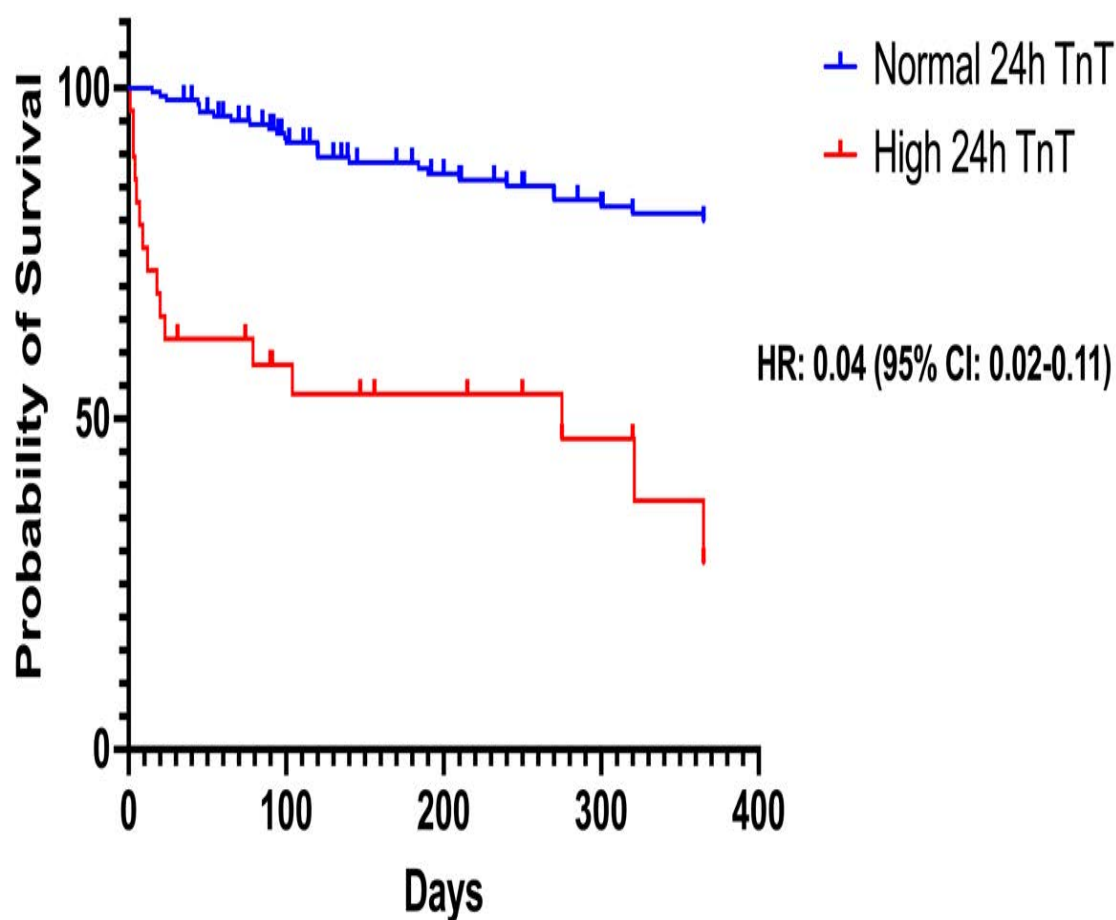
Abbreviations: O: Observed; E: Expected; AUC: Area Under Curve; 95% CI: 95% Confidence Intervals; H-L: Hosmer-Lemeshow



Σχήμα 2. Καμπύλες ROC όσον αφορά τη διακριτική ικανότητα των επιπέδων τροπονίνης T (TnT) στις 24 και 48 ώρες μετεγχειρητικά

3.3. Αξιολόγηση των επιπέδων TnT όσον αφορά τη μακροχρόνια επιβίωση

Οι ασθενείς στην ομάδα με υψηλές τιμές TnT 24 ώρες μετεγχειρητικά παρουσίασαν σημαντικά χαμηλότερη επιβίωση το πρώτο έτος μετεγχειρητικά [AUC: 0,04 (95% CI: 0,02-0,11)- $p < 0,001$], όπως καταδεικνύεται στην εικόνα 3. Το εύρημα αυτό υποδεικνύει τον σημαντικό ρόλο της μετεγχειρητικής μέτρησης TnT, 24 ώρες μετά την χειρουργική επέμβαση για τη μακροπρόθεσμη πρόγνωση αυτών των ασθενών.



Σχήμα 3. Καμπύλες Kaplan-Meier σχετικά με την παρακολούθηση της επιβίωσης του πρώτου έτους, μετά τη χειρουργική επέμβαση-θεραπεία και τη διαφορά μεταξύ των ομάδων με υψηλή τροπονίνη T (TnT) και φυσιολογική TnT στις 24 ώρες μετεγχειρητικά.

Προσαρμόσαμε διορθώνοντας επίσης τα επίπεδα 24ώρης TnT για την ηλικία, τον προεγχειρητικό αιματοκρίτη και τη διαστρωμάτωση για το εργαλείο SORT. Δεν αναφέρθηκε καμία σημαντική διαφορά όσον αφορά τον λόγο των πιθανοτήτων, όπως καταδεικνύεται στον πίνακα 3. Τέλος, στον πίνακα 4, παρουσιάζουμε τα περιεγχειρητικά χαρακτηριστικά των ασθενών με είτε φυσιολογικά είτε υψηλά επίπεδα TnT, προεγχειρητικά, στις 24 και 48 ώρες μετεγχειρητικά.

Πίνακας 3. Μη διορθωμένες και διορθωμένες αναλογίες πιθανοτήτων για την 24ωρη τροπονίνη T (TnT).

	Odds Ratio	95% Confidence Intervals
Μη διορθωμένη TnT 24ώρων μετεγχειρητικά	0.88	0.82 – 0.93
Διορθωμένη * TnT 24ωρών μετεγχειρητικά	0.87	0.77 – 0.97

*Διορθώσαμε την τροπονίνη T (TnT) για την ηλικία, τον προεγχειρητικό αιματοκρίτη και τη διαστρωμάτωση SORT (Surgical Outcome Risk Tool).

Πίνακας 4. Δημογραφικά στοιχεία των ασθενών με διαστρωμάτωση, ανάλογα με τα φυσιολογικά ή υψηλά επίπεδα τροπονίνης T (TnT) προεγχειρητικά, στις 24 και 48 ώρες μετεγχειρητικά.

Demographics	Pre-op TnT		TnT 24h		TnT 48h	
	Normal n=189	High n=6	Normal n=166	High n=29	Normal n=167	High n=27
Γυναίκείο φύλο, n (%)	48 (25.4)	1 (16.7)	42 (25.3)	7 (24.1)	42 (25.2)	7 (25.9)
Ηλικία ≥ 70 (%)	58 (30.7)	2 (33.3)	45 (27.1)	15 (51.7)	45 (26.9)	14 (51.9)
ASA Class, n (%)						
I	38 (20.1)	0 (0)	36 (21.7)	2 (6.9)	36 (21.6)	2 (7.4)
II	97 (51.3)	1 (16.7)	90 (54.2)	8 (27.6)	90 (53.9)	8 (29.6)
III	41 (21.7)	3 (50)	32 (19.3)	12 (41.4)	32 (19.2)	12 (44.4)
IV	13 (6.9)	2 (33.3)	8 (4.8)	7 (24.1)	8 (4.8)	6 (22.2)
SORT (SD)	1.3 (1.7)	4.5 (4.3)	1.1 (1.3)	2.7 (3.6)	1.2 (1.5)	2.7 (3.4)
Προτεραιότητα χειρουργείου						
Τακτικό	156 (82.5)	2 (33.3)	142 (85.5)	16 (55.2)	142 (85.0)	16 (59.3)
Επείγον	33 (17.5)	4 (66.6)	24 (14.5)	13 (44.8)	24 (14.4)	12 (44.4)
Εστία Καρκίνου, n (%)						
Πάγκρεας	161 (85.2)	3 (50)	144 (86.7)	20 (69)	144 (86.2)	19 (70.4)
Στάδιο						
Εξαιρέσιμο	118 (73.3)	2 (33.3)	103 (62.0)	7 (24.1)	103 (61.7)	7 (25.9)
Οριακά εξαιρέσιμο	53 (32.9)	1 (16.7)	41 (24.7)	13 (44.8)	41 (24.6)	12 (44.4)
PDAC	136 (84.5)	3 (50)	121 (72.9)	18 (62)	121 (72.5)	17 (63.0)
NET	14 (8.7)	0 (0)	12 (7.2)	2 (6.9)	12 (7.2)	2 (7.4)
Other	11 (6.8)	0 (0)	11 (6.6)	0 (0)	11 (6.6)	0 (0)
Hepatobiliary	28 (14.8)	3 (50)	22	9	22	9
Στάδιο						
I, II	23 (82.1)	2 (66.7)	21 (12.7)	4 (13.8)	21 (12.6)	4 (14.8)
III	5 (17.9)	1 (33.3)	1 (0.6)	5 (17.2)	1 (0.6)	5 (18.5)
Νεοεπικουρική θεραπεία, n (%)	85 (45.0)	2 (66.7)	73 (44.0)	14 (48.3)	73 (43.7)	14 (51.9)
Χειρουργικές επεμβάσεις, n (%)						
Παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή	80 (42.4)	3 (50)	66 (39.8)	17 (58.6)	66 (39.5)	16 (59.3)
Απομακρυσμένη παγκρεατεκτομή	12 (6.3)	0 (0)	10 (6.0)	2 (6.9)	10 (6.0)	2 (7.4)
Ηπατεκτομή	29 (15.3)	3 (50)	23 (13.9)	9 (31.0)	23 (13.8)	9 (33.3)
Άλλες επεμβάσεις	68 (36.0)	0 (0)	67 (40.4)	1 (3.4)	67 (40.1)	1 (3.7)

Απώλεια αίματος						
< 100 ml	61 (32.3)	0 (0)	60 (36.1)	1 (3.4)	60 (35.9)	1 (3.7)
101 – 500 ml	89 (47.1)	3 (50)	78 (47.0)	14 (48.3)	78 (46.7)	14 (51.9)
501 – 1000 ml	35 (18.5)	1 (16.7)	25 (15.1)	11 (37.9)	25 (15.0)	11 (40.7)
> 1001 ml	7 (3.7)	2 (33.3)	6 (3.6)	3 (10.3)	6 (3.6)	2 (7.4)
Συμβάντα κατά την αναισθησία, n (%)	6 (3.2)	3 (50)	5 (3.0)	4 (13.8)	5 (3.0)	3 (11.1)
Βαρύτητα χειρουργείου, n (%)						
Μείζονα/σύνθετη	178 (94.2)	4 (66.6)	158 (95.2)	24 (82.8)	158 (94.6)	23 (85.2)
30-day mortality	11 (5.8)	2 (33.3)	3 (1.8)	10 (34.5)	3 (1.8)	9 (33.3)

Abbreviations: ASA: American Society of Anesthesiologists.

Κεφάλαιο 4.Συζήτηση

Η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη που αξιολογεί την αξία των περιεγχειρητικών επιπέδων TnT, ως προγνωστικό δείκτη για τη θνησιμότητα και τη μακροπρόθεσμη επιβίωση των ασθενών που υποβάλλονται σε μείζονες ογκολογικές χειρουργικές επεμβάσεις του ήπατος-χοληφόρων και παγκρέατος. Τα αποτελέσματα που παρέχει η μελέτη μας έχουν άμεσο αντίκτυπο στην κλινική πράξη. Υποδηλώνουν τον πιθανό ρόλο της TnT ως προγνωστικό δείκτη που θα πρέπει να μετράται κατά την περιεγχειρητική πορεία των ασθενών αυτών ώστε να αντιμετωπιστούν έγκαιρα τυχόν προβλήματα που ενδεχομένως θα επηρεάσουν την έκβαση /πορεία τους (MINS). Επιπλέον στην παρούσα μελέτη, αξιολογήσαμε τη δυνητική αξία των περιεγχειρητικών επιπέδων TnT στην πρόβλεψη της μακροχρόνιας επιβίωσης αυτών των ασθενών. Η παρούσα αυτή μελέτη καταδεικνύει τα πρώιμα αποτελέσματα μιας προοπτικής μελέτης που πραγματοποιήσαμε. Παρ' όλα αυτά, αποτελεί μια καλή πρώτη απόδειξη σχετικά με την αξία της περιεγχειρητικής μέτρησης της TnT σε ογκολογικούς ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργείο ήπατος-παγκρέατος-χοληφόρων

Παρά το αυξανόμενο ενδιαφέρον για το ρόλο των περιεγχειρητικών μεταβολών της TnT, και της εμφάνισης της MINS, επί του παρόντος, εξακολουθούν να υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία σχετικά με τις μακροπρόθεσμες επιπτώσεις που έχει η περιεγχειρητική αύξησης της TnT στην επιβίωση όσον αφορά τους ασθενείς που υποβάλλονται σε μη καρδιακή χειρουργική επέμβαση^{15,17}. Παρόλα αυτά, διεγχειρητικοί παράγοντες, όπως η διαχείριση της αναισθησίας και παράγοντες που

σχετίζονται με τη χειρουργική επέμβαση, έχουν συσχετιστεί με σημαντική επίδραση στη μετεγχειρητική μυοκαρδιακή βλάβη και το θάνατο^{19,20}. Τα ευρήματά μας επισημαίνουν αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας, το οποίο συνάδει με την υπόθεση ότι η παρουσία της MINS μετεγχειρητικά, επηρεάζει αρνητικά την πορεία ενός ασθενούς με καρκίνο που υποβάλλεται σε χειρουργική επέμβαση, αν και δεν αποδόθηκαν όλοι οι μετεγχειρητικοί θάνατοι σε κάποιο καρδιακό συμβάν. Σύμφωνα με όσα γνωρίζουμε, καμία άλλη μελέτη έως τώρα δεν έχει διερευνήσει τη συσχέτιση μεταξύ MINS και έκβασης νοσηλείας-μετεγχειρητικών αλλά και μακροχρόνιων επιπλοκών, μέχρι και θάνατο σε ογκολογικούς ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση καρκίνου HPB. Από την άλλη πλευρά, υπάρχουν μελέτες σχετικά με την επίδραση των αυξημένων μετεγχειρητικών επιπέδων TnT στη μακροπρόθεσμη επιβίωση ογκολογικών ασθενών που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση για καρκίνο του παχέος εντέρου²¹. Οι κλινικοί ιατροί βασίζονται συνήθως κατά κύριο λόγο στην κλινική τους εμπειρία και στις κατευθυντήριες οδηγίες για να καθορίσουν εάν θα εκτελέσουν περιεγχειρητικά μέτρηση TnT, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου, πρόσφατη οξεία βλάβη του μυοκαρδίου, γνωστή στεφανιαία νόσο, γνωστή καρδιακή ανεπάρκεια και συμπτώματα στηθάγχης. Παρ' όλα αυτά, για να αξιοποιήσουμε τα αποτελέσματα της ανάλυσης μεγάλων δεδομένων στον πραγματικό κόσμο, όπου τα πραγματικά δεδομένα συχνά ενσωματώνουν ένα πλήθος πολύπλοκων καταστάσεων και προσαρμόζονται στην πολυπλοκότητα του πραγματικού κόσμου, χρειαζόμαστε πιο αντικειμενικά μέτρα πρόληψης και διαστρωμάτωσης κινδύνου από το ένστικτο των κλινικών ιατρών. Στην παρούσα μελέτη, ήταν εμφανές ότι ορισμένοι ασθενείς που γενικά θεωρούνταν χαμηλού ή ενδιάμεσου κινδύνου υποβλήθηκαν σε δοκιμασία μέτρησης TnT περιεγχειρητικά και παρουσίασαν MINS.

Ένα άλλο σημαντικό εύρημα της μελέτης μας είναι η διαφορά στα επίπεδα TnT σε διαφορετικές χρονικές στιγμές. Πράγματι, Η τροπονίνη στις 24 ώρες μετεγχειρητικά συσχετίστηκε με τα βέλτιστα χαρακτηριστικά προβλεπτικής ικανότητας συγκριτικά με τα επίπεδα τροπονίνης προεγχειρητικά και στις 48 ώρες μετεγχειρητικά. Αυτό μπορεί να σχετίζεται με την αιτιολογία της MINS. Πράγματι, ο κύριος μηχανισμός της MINS είναι η ισχαιμία αναντιστοιχίας προσφοράς/ζήτησης οξυγόνου, είτε σχετίζεται με στεφανιαία είτε με μη στεφανιαία αιτία²². Ένας ασθενής που υποβάλλεται σε χειρουργική επέμβαση βρίσκεται αντιμέτωπος με μεγάλα επίπεδα περιεγχειρητικού στρες, τραυματίζοντας έτσι τους ιστούς, γεγονός που περιπλέκει

περαιτέρω την ισχαιμία λόγω αναντιστοιχίας προσφοράς/ζήτησης οξυγόνου. Ωστόσο, θανατηφόρες περιπτώσεις περιεγχειρητικής μυοκαρδιακής ισχαιμίας έχουν αναφερθεί ότι σχετίζονται με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο με ρήξη στεφανιαίας πλάκας^{22,23}.

Σε περαιτέρω ανάλυση, φάνηκε ότι οι ασθενείς με υψηλά επίπεδα TnT στις 24 ώρες μετεγχειρητικά σχετίζονταν με χαμηλότερη μακροπρόθεσμη επιβίωση. Αυτό δείχνει ότι η αυξημένη TnT περιεγχειρητικά σχετίζεται πράγματι με τη μακροπρόθεσμη έκβαση και υποδηλώνει ότι προηγούμενες μελέτες υποεκτίμησαν τις πιθανές βλάβες και τους κινδύνους που απορρέουν από τα αυξημένα επίπεδα TnT μακροπρόθεσμα, αξιολογώντας μόνο τα βραχυπρόθεσμα αποτελέσματα. Επιπλέον, τα αποτελέσματα αυτά τονίζουν το γεγονός ότι η εμφάνιση της MINS δεν πρέπει να αγνοείται, ακόμη και σε νεότερους και υγιέστερους ασθενείς που υποβάλλονται σε μη καρδιοχειρουργική επέμβαση και ότι οι θεωρητικά "χαμηλού κινδύνου" ασθενείς που ενδεχομένως διατρέχουν πραγματικό κίνδυνο μπορεί να μην συμπεριληφθούν στον περιεγχειρητικό έλεγχο με μέτρηση της TnT, παρόλο που τον χρειάζονται. Ενδεχομένως, υπάρχει αμοιβαία αλληλεπίδραση μεταξύ της φλεγμονώδους κατάστασης των ογκολογικών ασθενών και της υποκείμενης φλεγμονής των καρδιαγγειακών νοσημάτων που συμβάλλει σε χειρότερη μακροπρόθεσμη έκβαση. Στο ίδιο πλαίσιο, στις πρόσφατες περιεγχειρητικές κατευθυντήριες οδηγίες έχει συμπεριληφθεί σύσταση για περιεγχειρητικές εξετάσεις TnT για τον έλεγχο της MINS, αλλά οι λεπτομέρειες ποικίλλουν μεταξύ των διαφόρων ιατρικών εταιριών/συνλόγων. Στην πραγματικότητα, οι κατευθυντήριες οδηγίες που ανακοινώθηκαν από το Αμερικανικό Κολλέγιο Καρδιολογίας - Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία και την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Καρδιολογίας -Αναισθησιολογίας προτείνουν τη μέτρηση TnT περιεγχειρητικά και συγκεκριμένα 24 ώρες και 48ώρες μετά από μη καρδιολογικό χειρουργείο σε ασθενείς με ισχαιμικά συμπτώματα ή για εκείνους που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο για καρδιαγγειακά συμβάντα ή ιστορικό καρδιαγγειακής νόσο ^{25,26}. Οι πιο πρόσφατες κατευθυντήριες γραμμές της Καναδικής Καρδιαγγειακής Εταιρείας προσθέτουν μια ισχυρή σύσταση για τη διενέργεια καθημερινών μετρήσεων TnT για 2-3 ημέρες μετά τη χειρουργική επέμβαση σε ασθενείς με καρδιαγγειακό κίνδυνο >5%, με βάση τη διαπίστωση ότι η πλειονότητα των κλινικά σημαντικών περιπτώσεων MINS μπορεί να μείνει αλλιώς απαρατήρητη^{27,28}. Τα αποτελέσματά μας παρέχουν ένα πρόσθετο στοιχείο σχετικά με το ρόλο της TnT στις 24 ώρες μετεγχειρητικά, το οποίο οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες ενδέχεται επίσης να πρέπει να εφαρμόσουν. Ειδικότερα, οι τρέχουσες κατευθυντήριες γραμμές

υποστηρίζονται από την σχέση κόστους-οφέλους του περιεγχειρητικού ελέγχου TnT²⁹, οπότε αυτό μπορεί επίσης να χρειαστεί να εξεταστεί και πιθανά για νεότερους και υγιέστερους ασθενείς. Στο ίδιο πλαίσιο, προτείνουμε ότι οι ογκολογικοί ασθενείς που εμφάνισαν αυξημένα επίπεδα TnT στις 24 ώρες μετεγχειρητικά, θα πρέπει να προγραμματίζονται για καρδιολογική διερεύνηση ώστε να τους συνταγογραφείται η κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή κατά την έξοδο τους από το νοσοκομείο/κλινική και να υποβάλλονται σε ενδελεχή και στενή καρδιολογική παρακολούθηση.

Ένας συγκεκριμένος περιορισμός της παρούσας μελέτης σχετίζεται με τον ίδιο τον σχεδιασμό της μελέτης, καθώς πρόκειται για μελέτη ενός ιδρύματος με μικρό δείγμα μελέτης. Όπως σε κάθε ανάλυση παρατήρησης, μη παρατηρήσιμοι συγχυτικοί παράγοντες ενδέχεται να έχουν αλλοιώσει τα αποτελέσματά μας³⁰. Ωστόσο, για να αντιμετωπίσουμε αυτόν τον περιορισμό, προσαρμόσαμε τα δεδομένα για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες. Οι συνυπολογιζόμενοι παράγοντες που χρησιμοποιήσαμε ήταν η ηλικία, ο προ εγχειρητικός αιματοκρίτης και το εργαλείο αξιολόγησης SORT. Ένας άλλος περιορισμός είναι ότι τα στοιχεία θανάτων που λογοκρίνονται κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης μπορεί να μην είναι τυχαία. Πρέπει να υιοθετηθούν πολλαπλές πηγές δεδομένων για την άμβλυνση της μεροληψίας τυχόν κακής ταξινόμησης στο μέλλον. Επιπλέον, συμπεριλήφθηκε ένα μεγάλο εύρος διαφορετικών χειρουργικών επεμβάσεων, αυξάνοντας έτσι την ετερογένεια του πληθυσμού. Για να προσαρμόσουμε τα αποτελέσματά μας, πραγματοποιήσαμε πολυπαραγοντική ανάλυση χρησιμοποιώντας το εργαλείο SORT, δεδομένου ότι η βαθμολογία SORT λαμβάνει υπόψη τον τύπο της χειρουργικής επέμβασης. Τέλος, τόσο τα επίπεδα TnT στις 24 όσο και στις 48 ώρες υποεκτίμησαν τη θνησιμότητα. Για το λόγο αυτό, προτείνουμε ότι οι πληροφορίες αυτές θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με άλλα καλά επικυρωμένα εργαλεία διαστρωμάτωσης κινδύνου, ενώ μελλοντικές μελέτες με μεγαλύτερα δείγματα θα πρέπει να διερευνήσουν σε βάθος την καταλληλότερη τιμή αποκοπής. Παρ' όλα αυτά, τα δεδομένα συλλέχθηκαν προοπτικά, οι ασθενείς ήταν διαδοχικοί, η χειρουργική ομάδα ήταν η ίδια και η μεροληψία του χειρουργού όσον αφορά την επιλογή ασθενούς/προσπέλασης ελαχιστοποιήθηκε, καθώς αυτή αποφασίστηκε με βάση τις υποδείξεις του MDT και τις επιλογές των ασθενών μετά από εκτενή συμβουλευτική. Επιπλέον, η περίοδος παρακολούθησης ήταν περιορισμένη και πρέπει να αξιολογηθούν περισσότερες συσχετίσεις μεταξύ των επιπέδων TnT και των ανεπιθύμητων συμβάντων. Ωστόσο, η παρούσα μελέτη

αντικατοπτρίζει μόνο τις πρωτογενείς εκβάσεις και τα ζητήματα αυτά θα αξιολογηθούν στην τελική έκθεση.

Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα παραπάνω, τα εν λόγω αποτελέσματα καταδεικνύουν ότι η μέτρηση των επιπέδων TnT στις 24 ώρες μετεγχειρητικά είναι ένα εύκολο, εφικτό και αποτελεσματικό εργαλείο διαστρωμάτωσης κινδύνου που θα πρέπει να εφαρμόζεται στην κλινική πρακτική για ασθενείς ενδιάμεσου και υψηλού κινδύνου και θα πρέπει να διερευνηθεί περαιτέρω για νεότερους και υγιέστερους ασθενείς που υποβάλλονται σε ογκολογική χειρουργική επέμβαση HPB.

Κεφάλαιο 5. Συμπεράσματα

Στην παρούσα μελέτη, αξιολογήθηκαν τα περιεγχειρητικά επίπεδα της TnT ως εργαλείο πρόβλεψης της θνησιμότητας και διαστρωμάτωσης του κινδύνου σε ενήλικες ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση για καρκίνο του HPB. Η TnT στις 24 ώρες μετεγχειρητικά παρουσίασε εξαιρετική διακριτική ικανότητα σε σύγκριση με την TnT προεγχειρητικά και στις 48 ώρες μετεγχειρητικά. Επιπλέον, οι ασθενείς με υψηλότερα επίπεδα TnT στις 24 h εμφάνισαν χαμηλότερο ποσοστό μακροπρόθεσμης επιβίωσης σε σύγκριση με εκείνους με φυσιολογικά επίπεδα TnT. Λαμβάνοντας όλα υπόψη τα δεδομένα, η TnT στις 24 h μετεγχειρητικά είναι ένα εφικτό και αποτελεσματικό εργαλείο διαστρωμάτωσης κινδύνου που θα μπορούσε εύκολα να εφαρμοστεί στην περιεγχειρητική πορεία των ασθενών με καρκίνο HPB που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση.

Βιβλιογραφία

1. Siegel, R.L.; Miller, K.D.; Fuchs, H.E.; Jemal, A. **Cancer Statistics, 2021**. CA Cancer J. Clin. 2021, 71, 7–33. [CrossRef]
2. Sung, H.; Ferlay, J.; Siegel, R.L.; Laversanne, M.; Soerjomataram, I.; Jemal, A.; Bray, F. **Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries**. CA Cancer J. Clin. 2021, 71, 209–249..
3. Luo W, Tao J, Zheng L, Zhang T. **Current epidemiology of pancreatic cancer: Challenges and opportunities**. Chin J Cancer Res. 2020;32:705–719.
4. Global Cancer Observatory Statistic Data. [(accessed on 3 April 2023)]. Available online: <https://gco.iarc.fr/today/home>
5. Jagadeesan B, Haran PH, Praveen D, Chowdary PR, Aanandhi MV. **A comprehensive review on pancreatic cancer**. Res J Pharm Technol. 2021;14:552–554.
6. Bao Quoc Lam.; S.K. Shrivastava.; A Shrivastava, S. Shankar.; R.K. Srivastava.; **The Impact of obesity and diabetes mellitus on pancreatic cancer: Molecular mechanisms and clinical perspectives**. J Cell Mol Med. 2020, 24(14): 7706–7716
7. Chari, S.T.; Maitra, A.; Matrisian, L.M.; Shrader, E.E.; Wu, B.U.; Kambadakone, A.; Zhao, Y.-Q.; Kenner, B.; Rinaudo, J.A.S.; Srivastava, S.; et al. **Early Detection Initiative: A Randomized Controlled Trial of Algorithm-Based Screening in Patients with New Onset Hyperglycemia and Diabetes for Early Detection of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma**. Contemp. Clin. Trials 2022, 113, 106659
8. Moonesinghe, S.R.; Mythen, M.G.; Das, P.; Rowan, K.M.; Grocott, M.P.W. **Risk stratification tools for predicting morbidity and mortality in adult patients undergoing major surgery: Qualitative systematic review**. Anesthesiology 2013, 119, 959–981. [CrossRef]
9. Bilimoria, K.Y.; Liu, Y.; Paruch, J.L.; Zhou, L.; Kmiecik, T.E.; Ko, C.Y.; Cohen, M.E. **Development and Evaluation of the Universal ACS NSQIP Surgical Risk Calculator: A Decision Aid and Informed Consent Tool for Patients and Surgeons**. J. Am. Coll. Surg. 2013, 217, 833–842.e3. [CrossRef]

10. Gupta, P.K.; Gupta, H.; Sundaram, A.; Kaushik, M.; Fang, X.; Miller, W.J.; Esterbrooks, D.J.; Hunter, C.B.; Pipinos, I.I.; Johanning, J.M.; et al. **Development and Validation of a Risk Calculator for Prediction of Cardiac Risk after Surgery.** *Circulation* 2011, 124, 381–387. [CrossRef]
11. Protopapa, K.L.; Simpson, J.C.; E Smith, N.C.; Moonesinghe, S.R. **Development and validation of the Surgical Outcome Risk Tool(SORT).** *Br. J. Surg.* 2014, 101, 1774–1783. [CrossRef]
12. Karamolegkou, A.P.; Fergadi, M.P.; Magouliotis, D.E.; Samara, A.A.; Tatsios, E.; Xanthopoulos, A.; Pourzitaki, C.; Walker, D.; Zacharoulis, D. **Validation of the Surgical Outcome Risk Tool (SORT) and SORT v2 for Predicting Postoperative Mortality in Patients with Pancreatic Cancer Undergoing Surgery.** *J. Clin. Med.* 2023, 12, 2327. [CrossRef]
13. Botto, F.; Alonso-Coello, P.; Chan, M.T.; **Vascular events In noncardiac Surgery patients cOhort evaluationN (VISION) Writing Group. Myocardial injury after noncardiac surgery: A large, international, prospective cohort study establishing diagnosticcriteria, characteristics, predictors, and 30-day outcomes.** *Anesthesiology* 2014, 120, 564–578.
14. von Elm, E.; Altman, D.G.; Egger, M.; Pocock, S.J.; Gøtzsche, P.C.; Vandenbroucke, J.P.; **STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: Guidelines for reporting observational studies.** *Ann. Intern. Med.* 2007, 147, 573–577, Erratum in *Ann. Intern. Med.* 2008, 148, 168. PMID: 17938396. [CrossRef]
15. Wong, D.J.N.; Harris, S.; Sahni, A.; Bedford, J.R.; Cortes, L.; Shawyer, R.; Wilson, A.M.; Lindsay, H.A.; Campbell, D.; Popham, S.; et al. **Developing and validating subjective and objective risk-assessment measures for predicting mortality after major surgery: An international prospective cohort study.** *PLoS Med.* 2020, 17, e1003253. [CrossRef]
16. Ruetzler, K.; Smilowitz, N.R.; Berger, J.S.; Devereaux, P.; Maron, B.A.; Newby, L.K.; Perez, V.d.J.; Sessler, D.I.; Wijeyesundera, D.N. **Diagnosis and Management of Patients with Myocardial Injury after Noncardiac Surgery: A Scientific Statement from the American Heart Association.** *Circulation* 2021, 144, E287–E305. [CrossRef]

17. DeLong, E.R.; DeLong, D.M.; Clarke-Pearson, D.L. **Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: A nonparametric approach.** Biometrics 1988, 44, 837–845. [CrossRef]
18. Humble, C.A.S.; Huang, S.; Jammer, I.; Björk, J.; Chew, M.S. **Prognostic performance of preoperative cardiac troponin and perioperative changes in cardiac troponin for the prediction of major adverse cardiac events and mortality in noncardiac surgery: A systematic review and meta-analysis.** PLoS ONE 2019, 14, e0215094. [CrossRef]
19. Xue, F.S.; Cheng, Y.; Li, R.P. **Use of preoperative cardiac troponin T to identify patients at risk for acute myocardial infarction and long-term mortality after major noncardiac surgery.** Am. Heart J. 2014, 167, e5. [CrossRef]
20. Zahid, J.A.; Orhan, A.; Hadi, N.A.-H.; Ekeloef, S.; Gögenur, I. **Myocardial injury and long-term oncological outcomes in patients undergoing surgery for colorectal cancer.** Int. J. Color. Dis. 2023, 38, 234. [CrossRef]
21. Devereaux, P.J.; Szczeklik, W. **Myocardial injury after non-cardiac surgery: Diagnosis and management.** Eur. Heart J. 2019, 41, 3083–3091. [CrossRef]
22. Cohen, M.C.; Aretz, T.H. **Histological analysis of coronary artery lesions in fatal postoperative myocardial infarction.** Cardiovasc. Pathol. 1999, 8, 133–139. [CrossRef]
23. Ellis, S.G.; Hertzner, N.R.; Young, J.R.; Brener, S. **Angiographic correlates of cardiac death and myocardial infarction complicating major nonthoracic vascular surgery.** Am. J. Cardiol. 1996, 77, 1126–1128. [CrossRef]
24. Halvorsen S.; Cassese S.; Zacharovski K, A.D.; Barnason, S.A.; Beckman, J.A.; Bozkurt, B.; Davila-Roman, V.G.; Gerhard-Herman, M.D.; Holly, T.A.; Kane, G.C.; et al. **2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines.** Circulation 2014, 130, e278–e333.
25. Halvorsen S.; Cassese S.; Zacharovski K.; et al. **2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery** Eur. Heart J. 2022, Oct 14;43(39):3826-3924. [CrossRef]

26. Duceppe, E.; Parlow, J.; MacDonald, P.; Lyons, K.; McMullen, M.; Srinathan, S.; Graham, M.; Tandon, V.; Styles, K.; Bessissow, A.; et al. **Canadian Cardiovascular Society Guidelines on perioperative cardiac risk assessment and management for patients who undergo noncardiac surgery.** *Can. J. Cardiol.* 2016, 33, 17–32. [CrossRef]
27. Writing Committee for the VISION Study Investigators; Devereaux, P.J.; Biccard, B.M.; Sigamani, A.; Xavier, D.; Chan, M.T.V.; Srinathan, S.K.; Walsh, M.; Abraham, V.; Pearse, R.; et al. **Association of postoperative high-sensitivity troponin levels with myocardial injury and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery.** *JAMA* 2017, 317, 1642–1651. [CrossRef] [PubMed]
28. Torborg, A.; Ryan, L.; Kantor, G.; Biccard, B.M. **The pharmacoeconomics of routine postoperative troponin surveillance to prevent and treat myocardial infarction after non-cardiac surgery.** *S. Afr. Med. J.* 2014, 104, 619–623. [CrossRef] [PubMed]
29. Hayden, J.A.; van der Windt, D.A.; Cartwright, J.L.; Côté, P.; Bombardier, C. **Assessing bias in studies of prognostic factors.** *Ann. Intern. Med.* 2013, 158, 280–286. [CrossRef] [PubMed]