



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΑΣΚΗΣΗ, ΕΡΓΟΣΠΡΟΜΕΤΡΙΑ ΚΑΙ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ
ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΘΡΕΠΤΙΚΗΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ
ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ ΠΡΟ-ΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΑ

Μαρία Αντωνίου,

BSc Διαιτολόγος-Διατροφολόγος

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Ζαχαρούλης Δημήτριος, Καθηγητής Γενικής Χειρουργικής, Επιβλέπων
καθηγητής

Δανιήλ Ζωή, Καθηγήτρια Πνευμονολογίας, Μέλος τριμελούς επιτροπής

Πουλτσίδα Αντιγόνη, Επίκουρος Καθηγήτρια Γενικής Χειρ/κής, Μέλος
τριμελούς επιτροπής.

Λάρισα, 2019



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΑΣΚΗΣΗ, ΕΡΓΟΣΠΡΟΜΕΤΡΙΑ ΚΑΙ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ

**Assessment of nutrition status of patients with
pancreatic cancer before surgery**

Περιεχόμενα

ΣΥΝΤΟΜΕΥΣΕΙΣ.....	6
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	7
ABSTRACT.....	8
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	9
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1	
ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ	
1.1. Επιπολασμός του καρκίνου παγκοσμίως.....	11
1.2. Επιπολασμός του καρκίνου στην Ελλάδα.....	12
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2	
ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ	
2.1 Επιπολασμός καρκίνου του παγκρέατος	13
2.2 Παθοφυσιολογία του καρκίνου του παγκρέατος.....	13
2.3 Διάγνωση- Κλινική εικόνα	14
2.3.1 Σταδιοποίηση ασθενών με καρκίνο παγκρέατος.....	16
2.4 Παράγοντες κινδύνου.....	17
2.5. Θεραπεία.....	17
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3	
3.1. Ο καρκίνος παγκρέατος και χειρουργικές επεμβάσεις.....	19
3.2. Μέθοδος Whipple	19
3.3. Επιπλοκές επεμβάσεων Whipple.....	21
3.3.1. Μετεγχειρητικό παγκρεατικό συρίγγιο ορισμός.....	22
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4	
ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΘΡΕΨΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ – ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ	
4.1. Δυσθρεψία σε ογκολογικούς ασθενείς.....	23
4.2. Καρκινική Καχεξία.....	24

4.2.1. Κλινικές επιπτώσεις της καρκινικής καχεξίας.....	25
4.2.2. Συστηματική Φλεγμονώδης απάντηση.....	26
4.3. ΕΡΓΑΛΕΙΑ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗΣ ΚΙ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΟΥ ΚΥΝΔΥΝΟΥ ΔΥΣΘΡΕΨΙΑΣ-ΥΠΟΣΙΤΙΣΜΟΥ.....	29
4.3.1. Εργαλείο Ανίχνευσης διατροφικού κινδύνου, MUST.....	32
ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΟΙ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΘΡΕΨΗΣ- ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ	
4.4. Αλβουμίνη ως προγνωστικός δείκτης.....	33
4.5. C- Αντιδρώσα πρωτεΐνη ως προγνωστικός δείκτης.....	35

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

5.1. Σκοπός.....	36
5.2. Δείγμα Μελέτης.....	36
5.3. Μεθοδολογία.....	37
5.4. Στατιστική Ανάλυση.....	38
5.5. Αποτελέσματα.....	38
5.5.1. Βασικά Χαρακτηριστικά δείγματος.....	38
5.5.2. Συσχέτιση των επιπέδων αλβουμίνης μεταξύ ομάδα ελέγχου και ομάδα μελέτης.....	39
5.5.3. Απώλεια βάρους και συσχέτιση με χαμηλά επίπεδα αλβουμίνης.....	40
5.5.4. Αποτελέσματα κατάστασης θρέψης με βάση το σκορ που προέκυψε με την χρήση του εργαλείου MUST.....	42
5.5.5. Αποτελέσματα με βάση το Glasgow Prognostic Score (GPS).....	42
ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ.....	43
ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΗ ΕΡΕΥΝΑ.....	44
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	45
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ.....	50

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Για για την πολύτιμη βοήθεια τους στην ολοκλήρωση της διατριβής μου, αισθάνομαι την ανάγκη να ευχαριστήσω:

Τον επιβλέπον καθηγητή μου Κο Ζαχαρούλη Δημήτριο, Καθηγητή Γενικής Χειρουργικής στο Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, για την υποστήριξη και την παρότρυνση του να αναλάβω τη συγκεκριμένη μελέτη, με ένα θέμα που θεωρώ ιδιαίτερα ενδιαφέρον, την θρεπτική εκτίμηση με σκοπό την καλύτερη αποκατάσταση των ογκολογικών ασθενών που υποβάλλονται σε χειρουργείο. Επιπρόσθετα θα ήθελα να τον ευχαριστήσω για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε όταν χρειάστηκε να έρθω σε επαφή με τους ασθενείς για τις απαιτούμενες μετρήσεις.

Την Κα Δανιήλ Ζωη, Καθηγήτρια Πνευμονολογικής στο Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας και την Κα Πουλτσίδα Αντιγόνη, Επίκουρος Καθηγήτρια Γενικής Χειρουργικής στο Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας για την πολύτιμη συμβολή τους καθ'όλη την διακπεραίωση της μελέτης.

Το ιατρικονοσηλευτικό προσωπικό της Χειρουργικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας για την βοήθεια τους στην συλλογή των δεδομένων.

Τους ασθενείς και τις οικογένειες τους που με αντιμετώπισαν με ευγένεια και πάντα με τη διάθεση να βοηθήσουν, αν και περνούσαν δύσκολες στιγμές.

Την φίλη Έφη Συμεωνίδα για τη γενναιόδωρη παροχή γνώσης και επιστημονικής πληροφορίας προς το μέρος μου και φυσικά την μόνιμη φιλική της διάθεση

Τέλος, ευελπιστώ τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης να αποτελέσουν ένα μικρό λιθαράκι στην βάση όλων των μελλοντικών προσπαθειών της επιστημονικής κοινότητας για την καλύτερη δυνατή φροντίδα των ανθρώπων που θα την χρειαστούν.

Ευχαριστώ από καρδιάς.

ΣΥΝΤΟΜΕΥΣΕΙΣ

SSI: Αποπληξιακές λοιμώξεις από χειρουργική περιοχή

CRP: C-reactive protein - C-αντιδρώσα πρωτεΐνη

PF: παγκρεατικού συριγγίου

POPF: μετεγχειρητικό παγκρεατικό συρίγγιο

FFM: Free Fat Mass - ελεύθερη λίπους μάζα

GPS: Glasgow Prognostic Score

MNA: Mini Nutritional Assessment

MUST: Malnutrition Universal Screening Tool

ΚΩΠ : κολλοειδωσμοτική πίεση

WHO: World Health Organization

ΓΜΣ: Δείκτη Μάζας Σώματος

ΠΟΥ: Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός: Η παρούσα μελέτη αξιολογεί την κατάσταση θρέψης των ασθενών με καρκίνο παγκρέατος προεγχειρητικά με σκοπό την ανάλυση του κινδύνου που διατρέχουν να εμφανίσουν μετεγχειρητικές επιπλοκές και τη διερεύνηση της πιθανής επίδρασης αυτής στην έκβαση και αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Απώτερος σκοπός της μελέτης αποτελεί ο εντοπισμός της υποθρεψίας και κατά συνέπεια την αναγνώριση της ανάγκης για διατροφική παρέμβαση προεγχειρητικά.

Μεθοδολογία: Για την διεξαγωγή της μελέτης συλλέχθηκαν συνολικά στοιχεία από 21 ασθενείς από την χειρουργική κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας, ηλικίας 60-90 ετών και στοιχεία 21 ατόμων ηλικίας 60-90 που δεν πάσχουν από καρκίνο. Κριτήρια επιλογής ήταν οι ασθενείς να νοσηλεύονται στην χειρουργική κλινική με σκοπό να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση Whipple. Ο λόγος που επιλέχθηκε η συγκεκριμένη χειρουργική μέθοδος είναι λόγω της πολυπλοκότητας της και των αυξημένων απαιτήσεων που την καθιστούν μια βαριά χειρουργική μέθοδο. Συλλέχθηκαν στοιχεία από το ιατρικό φάκελο των ασθενών με σκοπό την μελέτη και αξιολόγηση συγκεκριμένων βιοχημικών δεικτών (αλβουμίνη, CRP, Glasgow Prognostic Score) και έγινε χρήση του διατροφικού εργαλείου MUST ώστε να γίνει περαιτέρω αξιολόγηση για τον εντοπισμό και τη διαστρωμάτωση κινδύνου υποθρεψίας στους ασθενείς.

Αποτελέσματα: Εκ του αποτελέσματος φάνηκε πως, οι ασθενείς που πάσχουν από καρκίνο έχουν χαμηλότερα επίπεδα αλβουμίνης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ($p < 0.005$), κάτι που πολύ πιθανόν οφείλεται στην ύπαρξη και την δράση του καρκίνου στον οργανισμό. Επίσης φάνηκε πως το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών έχουν υποαλβουμιναιμία και απώλεια βάρους $>5\%$ τον τελευταίο μήνα, δύο στοιχεία που αποδείχθηκε πως συσχετίζονται μεταξύ τους. Δηλαδή, οι ασθενείς που παρουσίαζαν απώλεια βάρους $>5\%$ δήλωναν και χαμηλά επίπεδα αλβουμίνης ορού. Ακόμη, διαπιστώθηκε πως με βάση το διατροφικό εργαλείο αξιολόγησης MUST, μόλις το 19% των ασθενών δεν διατρέχει κίνδυνο υποθρεψίας ενώ το υπόλοιπο 81% διατρέχει μέτριο έως υψηλό κίνδυνο υποθρεψίας. Αξιοσημείωτο είναι πως με βάση το σύστημα βαθμονόμησης GPS μόλις το 28,6% παρουσιάζει αυξημένο κίνδυνο.

Συμπεράσματα: Ο καρκίνος του παγκρέατος φαίνεται πως επηρεάζει τα επίπεδα αλβουμίνης, αυξάνει την απώλεια βάρους άρα κατά συνέπεια τον κίνδυνο ανάπτυξης υποθρεψίας και καρκινικής καχεξίας. Με βάση την βιβλιογραφική ανασκόπηση το πλήθος των μελετών συμφωνεί στην συσχέτιση κακής θρέψης προεγχειρητικά με επιπλοκές μετεγχειρητικά. Όλα αυτά οδηγούν στο συμπέρασμα πως η διατροφική φροντίδα θα πρέπει να είναι σημαντικό μέλημα στην περιεγχειρητική φροντίδα των ασθενών που χρήζουν διατροφικής παρέμβασης από μια ομάδα ειδικών κλινικών διαιτολόγων. Προτείνεται περαιτέρω διερεύνηση του συνόλου των αξιολογούμενων δεικτών σε σχέση με την επίδρασή τους στην έκβαση και την αποτελεσματικότητα της θεραπείας/χειρουργείου καθώς και την ολική επιβίωση σε μεγαλύτερο δείγμα ογκολογικών ασθενών.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: καρκίνος, πάγκρεας, υποσιτισμός, καρκινική καχεξία, αλβουμίνη, %απώλεια βάρους, Δείκτης Μάζας Σώματος, χειρουργική επέμβαση, παγκρεατικό συρίγγιο, μετεγχειρητικές επιπλοκές

ABSTRACT

Purpose: This study evaluates the nutritional status of patients with pancreatic cancer prior to surgery to analyze the risk they are experiencing, postoperative complications, and the investigation of its possible effect on outcome and efficacy of treatment. The ultimate goal of the study is to identify sub-headache and, consequently, to recognize the need for dietary intervention preoperatively.

Methology: In order to conduct the study, a total of 21 patients were collected from the surgical clinic of the University Hospital of Larissa aged 60-90 years and data from 21 persons aged 60-90 who did not suffer from cancer. Selection criteria were patients to be hospitalized in the surgical clinic for Whipple surgery. The reason this surgical procedure was chosen is due to its complexity. Data from the patients' medical records were collected to study and evaluate specific biochemical markers (albumin, CRP, Glasgow Prognostic Score), and use of the MUST Nutrition Tool to further assess the identification and stratification of malnutrition's risk in patients.

Results: Patients with cancer have lower levels of albumin than the control group ($p < 0.005$), which is most likely due to the presence and action of cancer in the body. It also appeared that most of the patients had a hypoalbuminaemia and a weight loss of $> 5\%$ in the last month, two elements which proved to be correlated with each other. Patients with weight loss $> 5\%$ also have low serum albumin levels. It was also found that accord the Malnutrition Universal Screening Tool (MUST), only 19% of the patients aren't at risk of malnutrition while the remaining 81% have a moderate to high risk of malnutrition. It is worth noting that just 28.6% of the GPS calibration system is at increased risk.

Conclusions: Pancreatic cancer appears to affect albumin levels, increasing weight loss, hence the risk of developing cancer cachexia. Based on the bibliographic review, the number of studies is consistent with the association between preoperative poor nutrition and postoperative complications. All of this leads to the conclusion that dietary care should be an important concern in the perioperative care of patients who need dietary intervention from a group of specialist clinical dietitians. It is proposed to further investigate all evaluated markers in relation to their effect on the outcome and effectiveness of treatment / surgery as well as overall survival in a larger sample of oncological patients.

KEY WORDS: cancer, pancreas, malnutrition, cancer cachexia, albumin, weight loss, Body Mass Index, surgery, pancreatic fistula, post-operative complications, CRP

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το παγκρεατικό αδενοκαρκίνωμα - μια ιδιαίτερα επιθετική γαστρεντερική κακοήθεια - χαρακτηρίζεται από έντονη καχεξία και πρόωμη μετάσταση [1]. Οι περισσότεροι ασθενείς με γαστρεντερικές κακοήθειες, όπως ο καρκίνος του παγκρέατος, υποφέρουν από μια ποικιλία συμπτωμάτων από τον πεπτικό σωλήνα, όπως έμετο, κοιλιακό άλγος, ανορεξία και δυσσαπορρόφηση, συμπτώματα που συμβάλλουν στην αποδυνάμωση τόσο της κατάστασης απόδοσης όσο και της ποιότητας ζωής [2]. Όλα τα προαναφερθέντα συμπτώματα, που αντιστοιχούν στον όρο "σύνδρομο καχεξίας του καρκίνου", αποτελούν πρόδρομο κακής πρόγνωσης και κακής ανταπόκρισης στη αποκτάσταση [3]. Οι περισσότεροι ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο παγκρέατος πάσχουν από καχεξία [4].

Ο υποσιτισμός θεωρείται ένας από τους κύριους παράγοντες κινδύνου κακής μετεγχειρητικής έκβασης και της αυξημένης τοξικότητας μετά από χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία.

Επίσης σύμφωνα με έρευνες φαίνεται πως οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν πολύ συχνά υποαλβουμιναιμία προεγχειρητικά, λόγω της δυσθρεψίας και της καθυστερημένης διάγνωσης/ εισαγωγής στο νοσοκομείο. Η εξέλιξη της νόσου σε συνάρτηση με την δυσμενή πρόγνωση συνεπάγεται αυξημένη νοσηρότητα ή και θνησιμότητα.

Ωστόσο, ο υποσιτισμός και η σημαντική απώλεια βάρους είναι δύο, συχνά υποτιμημένα, συμπτώματα σε ασθενείς με καρκίνο του παγκρέατος [5]. Ο υποσιτισμός έχει τεκμηριωθεί ως ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για χειρουργικά αποτελέσματα για σχεδόν 80 χρόνια, οπότε η ταυτοποίηση των ασθενών που βρίσκονται σε κίνδυνο πριν από τη χειρουργική επέμβαση μπορεί να είναι κρίσιμη για τη βελτίωση των αποτελεσμάτων (6,7). Οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται σε διαγνωστικούς ελέγχους για διατροφικούς κινδύνους και να παρέχεται έγκαιρη θρεπτική παρέμβαση για τη βελτιστοποίηση των αποτελεσμάτων. Η έγκαιρη ταυτοποίηση και παρέμβαση έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τη νοσηρότητα, τις μετεγχειρητικές επιπλοκές, τη διάρκεια παραμονής και το κόστος εισδοχής σε νοσηλεύομενους ασθενείς (7,8).

Η χειρουργική επέμβαση στην παγκρεατίτιδα είναι η μόνη δυνατή θεραπεία για στον παγκρεατικό καρκίνο. Η σημασία αυτού του χειρουργικού πεδίου φαίνεται από μερικά επιδημιολογικά δεδομένα σχετικά με τις ενδείξεις για τις οποίες εκτελείται χειρουργική επέμβαση. Ο καρκίνος του παγκρέατος αντιπροσωπεύει έναν εκτιμώμενο παγκόσμιο αριθμό νεκρών μεταξύ 200.000 και 330.000 ατόμων ετησίως και αποτελεί την τέταρτη κύρια αιτία θανάτων από καρκίνο στις ανεπτυγμένες χώρες. Ωστόσο, τα ποσοστά επιπλοκών αυτών των εγχειρήσεων παραμένουν υψηλά με επιπλοκές στο 30-50% όλων των ασθενών. Τα μετεγχειρητικά παγκρεατικά συρίγγια (POPF), η καθυστερημένη γαστρική εκκένωση (DGE) και η αιμορραγία μετά τη διάπλαση (PPH) είναι οι σημαντικότερες επιπλοκές, καθώς σχετίζονται με τη θνησιμότητα, την καθυστέρηση στην επικουρική θεραπεία και την εξασθένηση της ποιότητας ζωής.

Οι χειρουργικές επεμβάσεις ενεργοποιούν αποκρίσεις μεταβολικού στρες διαφορετικού μεγέθους, οι οποίες συμβάλλουν στο ρυθμό επιπλοκών, στην καθυστερημένη ανάκαμψη και στη διάρκεια της παραμονής στο νοσοκομείο. Μετά από χειρουργικές επεμβάσεις συχνά παρατηρείται πτώση των επιπέδων των ολικών λευκωμάτων ορού ή/ και της αλβουμίνης με

αρνητικές επιπτώσεις στην μετεγχειρητική εξέλιξη των ασθενών και μεγάλα ποσοστά επιπλοκών. Το μεγαλύτερο μέρος της βελτιωμένης επιβίωσης που έχει επιτευχθεί τις τελευταίες 3 δεκαετίες σχετίζεται με τη βελτίωση της περιεγχειρητικής διαχείρισης και την προηγούμενη αναγνώριση και θεραπεία της μετεγχειρητικής νοσηρότητας. Η εκτίμηση και αξιολόγηση των επιπέδων των συγκεκριμένων βιοχημικών δεικτών προ-εγχειρητικά συμβάλλει στην διερεύνηση της ανάγκης και αξίας της διατροφικής παρέμβασης ή/και της χορήγησης ειδικών σκευασμάτων/διαλυμάτων, με σκοπό την μείωση των μετεγχειρητικών επιπλοκών. (9-11)

Επι του παρόντος πάντως, πάرخει περιορισμένος αριθμός σχετικών μελετών.

Με βάση τα παραπάνω, προτείνεται μελέτη καταγραφής της αντικειμενικής εκτίμησης της κατάστασης θρέψης ασθενών με καρκίνο παγκρέατος που υποβάλλονται σε χειρουργείο Whipple, με σκοπό την διερεύνηση των συσχετίσεων τόσο του καρκίνου με την κατάσταση θρέψης όσο και με τις μετεγχειρητικές μεταβολές.

Σημασία Μελέτης

Τα σημαντικά ερωτήματα που πρέπει να απαντήσουμε είναι:

Ποια είναι η διατροφική κατάσταση του ασθενούς που διαγνώστηκε με καρκίνο του παγκρέατος πριν υποβληθεί σε χειρουργείο Whipple; Αξιολόγηση θρέψης.

1. Επηρεάζει ο καρκίνος παγκρέατος τα επίπεδα αλβουμίνης ορού; Υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων αλβουμίνης σε ασθενείς που νοσούν από καρκίνο παγκρέατος και σε υγιείς ενήλικες αντίστοιχης ηλικιακής κατηγορίας;
2. Συσχετίζεται ο παγκρεατικός καρκίνος με αυξημένο κίνδυνο υποθρεψίας και μεγάλη απώλεια βάρους (>5% τον τελευταίο μήνα);
3. Πρέπει να παρέχουμε εντερική και / ή παρεντερική θρεπτική υποστήριξη στον ασθενή με καρκίνο του παγκρέατος πριν από μείζονα χειρουργική επέμβαση για την αντιμετώπιση των διατροφικών αναγκών και την πρόληψη της καχεξίας που σχετίζεται με τον καρκίνο;

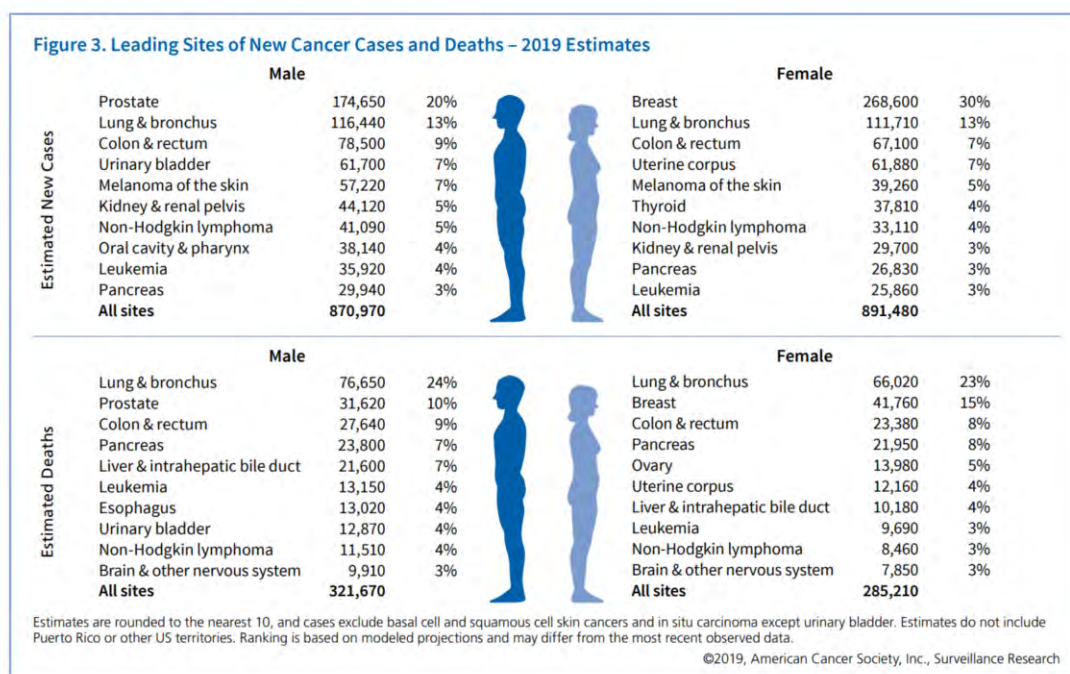
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

1.1 ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΣΕ ΠΑΓΚΟΣΜΙΑ ΚΛΙΜΑΚΑ

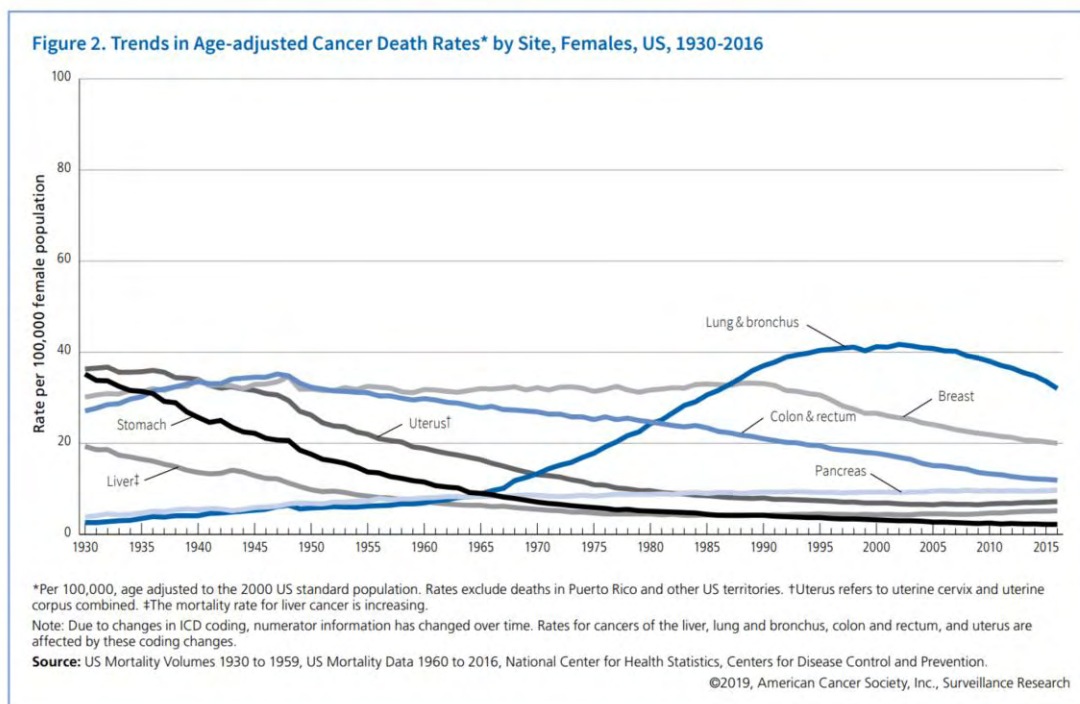
Ως καρκίνος ορίζεται η ανεξέλεγκτη ανάπτυξη και πολλαπλασιασμός κυττάρων που μπορεί να εμφανιστεί σε οποιοδήποτε ιστό του οργανισμού. Τα νεοπλάσματα ή οι κακοήθειες όγκοι μπορεί να προσβάλλουν επίσης περιβάλλοντες ιστούς ή και να επεκταθούν σε απομακρυσμένους ιστούς, μια διαδικασία που ονομάζεται μετάσταση.

Η επίπτωση των περιστατικών καρκίνου συνολικά φαίνεται να είναι κατά 25% μεγαλύτερη σε άντρες απ' ό τι σε γυναίκες, με τιμές που κυμαίνονται μεταξύ 205 και 165 ανά 100.000 αντίστοιχα. Μάλιστα, η επίπτωση φαίνεται να 5πλασιάζεται στο ασενικό φύλο, ανάλογα με την γεωγραφική περιοχή ανά τον κόσμο. Πιο συγκεκριμένα, στην Δυτική Αφρική καταγράφονται 79 νέα περιστατικά ανά 100.000 ενώ σσε Νέα Ζηλανδία /Αυστραλία καταγράφονται αντίστοιχα 365 νέα περιστατικά. Από την άλλη στις γυναίκες, η αναλογία φαίνεται να είναι μικρότερη, περίπου 3πλάσια, με παράδειγμα την σύγκριση της επίπτωσης στη Νότιο-Κεντρική Ασία και τη Βόρεια Αμερική, όπου καταγράφηκαν 103 και 295 νέα περιστατικά αντίστοιχα ανά 100.000.

Το 2035, προβλεπεται αύξηση των νεω κρουσμάτων σε 24 εκατομμύρια και σε 14,6 εκατομμύρια οι θάνατοι. Επίσης 32,6 εκατομμύρια παγκοσμίως θα ζουν με καρκίνο.. Εικόνα 1, Εικόνα 2.



Εικόνα 1: Δεδομένα από το American Cancer Society



Εικόνα 2: Δεδομένα από το American Cancer Society

1.2. ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

Στην Ελλάδα η αιτία θανάτου από καρκίνο παραμένει σχετικά χαμηλός σε σχέση με τις υπόλοιπες αναπτυγμένες χώρες. . Πιο συγκεκριμένα η Ελλάδα το 2004 βρισκόταν στη 19η θέση ως προς τη θνησιμότητα στους άνδρες και 23η στις γυναίκες. Ωστόσο, παρατηρείται σταθερή αυξητική τάση στους θανάτους από καρκίνο τόσο στο αρσενικό όσο και στο γυναικείο φύλο. Πιο συγκεκριμένα, η πρώτη αιτία θανάτου από καρκίνο είναι ο καρκίνος του πνεύμονα, και ακολουθούν του παχέος εντέρου και του προστάτη στον ανδρικό πληθυσμό. Ενώ στον γυναικείο πληθυσμό, ο καρκίνος του πνεύμονα, του μαστού και του παχέος εντέρου. Από έρευνες έχει φανεί πως καθοριστικο παράγοντα αποτελεί το γεωγραφικό διαμέρισμα. Αξιοσημείωτο είναι το αποτέλεσμα μιας πρόσφατης μελέτης, όπου φάνηκε πως τα ποσοστά θνησιμότητας μειώθηκαν κατά 30,5% μεταξύ των περιόδων 1980-1984 και 2000-2007, γεγονός που αποδίδεται στη βελτίωση του συστήματος υγείας (12).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

2.1 ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ

Ο καρκίνος του παγκρέατος κατατάσσεται στη 13η θέση στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής. Α τον 5ο κατά σειρά θανατηφόρο καρκίνο κάτι που οφείλεται στην κακή πρόγνωση του. Σχετικά με τους αιτιολογικούς παράγοντες του καρκίνου του παγκρέατος, το κάπνισμα αποτελεί τον μόνο καθιερωμένο καθοριστικό παράγοντα της νόσου. Σύμφωνα με την Διεθνή Υπηρεσία Έρευνας για τον Καρκίνο, τα επιδημιολογικά στοιχεία δεν υποστηρίζουν στατιστικά σημαντική αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ αλκοόλ ή καφεΐνης και καρκίνο παγκρέατος. Παρ'όλα αυτά σακχαρώδης διαβήτης και χρόνια παγκρεατίτιδα έχουν συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο για καρκίνος του παγκρέατος. Είναι αποδεδειγμένο πως η συσχέτιση του σακχαρώδη διαβήτη οφείλεται στην άμεση καταστροφή κυτταρικών νησίδων από τον ίδιο τον καρκίνο, αλλά αυτό δεν δικαιολογεί τη συχνή εμφάνιση διαβήτη αρκετά χρόνια πριν την εμφάνιση του παγκρεατικού καρκίνου. Λίγες δημοσιευμένες έρευνες για τον παγκρεατικό καρκίνο έχουν ασχοληθεί με ολοκληρωμένες μελέτες σχετικές με την διατροφή.(13-14)

2.2 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ

Το πάγκρεας είναι ένα όργανο που βρίσκεται στο πίσω μέρος της κοιλιακής χώρας μεταξύ της σπλήνας και του δωδεκαδάκτυλου. Δουλειά του είναι να παράγει σημαντικές ορμόνες (ενδοκρινής μοίρα) για την ομαλή λειτουργία του οργανισμού. Δύο από αυτές είναι η ινσουλίνη και το γλυκαγόνο, οι οποίες έχουν κυρίαρχο ρόλο στην ισορροπία και ρύθμιση του σακχάρου. Αποτελείται από τέσσερα τμήματα, την κεφαλή, τον αυχένα, το σώμα και την ουρά. Εσωτερικά και κατά μήκος του παγκρέατος διέρχεται ο παγκρεατικός πόρος, μέσω του οποίου το παγκρεατικό υγρό (εξωκρινής μοίρα) εκκρίνεται στο έντερο. Το παγκρεατικό υγρό αποτελείται από ένζυμα τα οποία βοηθούν στην απορρόφηση των θρεπτικών συστατικών στο λεπτό έντερο.

Ο όρος παγκρεατικός καρκίνος εννοείται ότι υποδηλώνει αδενοκαρκίνωμα που προκύπτει από το πνευμονικό επιθήλιο στο εξωκρινή τμήμα του αδένου. Το αδενοκαρκίνωμα είναι το πιο κοινό νεόπλασμα στο πάγκρεας και αντιπροσωπεύει το 85% όλων των παγκρεατικών νεοπλασμάτων. Λίγα είναι γνωστά για τις αιτίες του καρκίνου του παγκρέατος.

Μέχρι και σήμερα, δεν έχει ξεκαθαριστεί για ποιον λόγο αναπτύσσεται ο παγκρεατικός καρκίνος. Το 90% των περιπτώσεων θεωρούνται ότι δεν σχετίζονται με κάποιο παράγοντα κινδύνου. Ένας παράγοντας κινδύνου μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου, αλλά δεν μπορεί να θεωρηθεί αναγκαίος και ικανός για να τον προκαλέσει. Ο σακχαρώδης διαβήτης έχει φανεί πως συσχετίζεται με τον παγκρεατικό καρκίνο ωστόσο είναι πιθανότερο να αποτελεί πρόωρο σύμπτωμα του παγκρεατικού καρκίνου και όχι προδιαθεσικό παράγοντα. Οι πιο συνηθισμένοι παράγοντες κινδύνου είναι: τα γονίδια, το κάπνισμα, η ηλικία, η παχυσαρκία και η χρόνια παγκρεατίτιδα. Λίγα στοιχεία έχουν αποδείξει πως το αλκοολ και η υψηλή κατανάλωση κόκκινου και κατεργασμένου κρέατος μπορεί να αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης παγκρεατικού καρκίνου.

Τα αρχικά στάδια του παγκρεατικού καρκίνου είναι ασυμπτωματικά. Αυτό καθιστά την διάγνωση του δύσκολη. Εξίσου και η ονομάσια που του έχει δοθεί από πολλούς σιωπηλή ασθένεια. Ακόμη και τα πρώτα συμπτώματα δεν είναι τόσο ξεκάθαρα όταν εμφανίζονται με

αποτέλεσμα πολλές φορές να αγνοούνται. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την ήδη επέκταση του καρκίνου κατά την διάγνωση. Η θέση του όγκου παίζει ρόλο στην διάγνωση του καρκίνου. Καθώς ο ογκος μεγαλώνει, προκαλεί πόνο στο άνω τμήμα της κοιλιάς, που μερικές φορές αντανακλά προς τα πίσω και μπορεί να προκαλέσει αδυναμία, ανορεξία, ναυτία, απώλεια βάρους.(15).

Η μέγιστη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του παγκρέατος εμφανίζεται μεταξύ 60 και 80 ετών. Οι ασθενείς ηλικίας κάτω των 50 ετών είναι σπάνιοι με ποσοστό μικρότερο του 10%(16).

Η επέκταση στα γειτονικά όργανα ή το περιτόναιο παρατηρείται σε προχωρημένες περιπτώσεις. Ο όγκος μπορεί επίσης να εξαπλωθεί μέσω των λεμφατικών καναλιών στον υπεζωκότα και στους πνεύμονες. Αιματογενείς μεταστάσεις συμβαίνουν στο ήπαρ, στους πνεύμονες και ενίοτε στα επινεφρίδια, τα νεφρά, τα οστά, τον εγκέφαλο και το δέρμα (17).

2.3 ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΚΑΚΡΙΝΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ

Ο πρώιμος καρκίνος του παγκρέατος είναι γενικά κλινικά σιωπηλός. Τα συμπτώματα του καρκίνου του παγκρέατος γίνονται αρχικά εμφανή αφού ο όγκος συμβάλλει στο περιβάλλον του ιστού ή μετά της μετάστασης σε μακρινά όργανα (18).

Για τους όγκους που βρίσκονται στην κεφαλή και το σώμα του παγκρέατος, εμφανίζονται συμπτώματα λόγω συμπίεσης παρακείμενων δομών όπως ο χοληφόρος πόρος, ο παγκρεατικός πόρος, τα κοιλιακά και μεσεντερικά νεύρα και ο δωδεκαδάκτυλος. Εκτός από τον πόνο στην κοιλιακή χώρα και την περιοχή της μέσης, άλλα σημάδια που συνδέονται με τη νόσο μπορεί να είναι η εκδήλωση σακχαρώδους διαβήτη ή δυσασπορρόφησης θρ. Συστατικών και η απώλεια βάρους. Η απόφραξη του παγκρεατικού αγωγού μπορεί να οδηγήσει περιστασιακά σε παγκρεατίτιδα(19). Πνευματικά προβλήματα μπορεί να προκύψουν εάν ο καρκίνος εμποδίζει την απελευθέρωση του παγκρεατικού υγρού στο έντερο. Επίσης, η φλεβική θρόμβωση δεν είναι καθόλου σπάνια και μπορεί να αποτελεί σημάδι κακοήθειας (18).

Κλινική εξέταση

Για την αξιολόγηση των πρώτων συμπτωμάτων με υποψία παρουσίας παγκρεατικού καρκίνου, η πρώτη εξέταση που γίνεται συνήθως είναι το υπερηχογράφημα κοιλιάς. Ωστόσο, ο κοιλιακός υπερηχογράφος συχνά δεν είναι ακριβής στην ταυτοποίηση του παγκρέατος, με ευαισθησία συνήθως κάτω από 70%, αντίθετα, ο ενδοσκοπικός υπέρυχος χρησιμοποιείται συχνά λόγω της ευαισθησίας που έχει. Άλλες κλινικές εξετάσεις που μπορεί να χρειαστεί να χρησιμοποιηθούν είναι η πολυτομική αξονική τομογραφία με χρήση σκιαγραφικού (MD-CT), η μαγνητική τομογραφία (MRI) και ο ενδοσκοπικός υπέρυχος (EUS). Η εξέταση MRI και MRCP έχουν την υψηλότερη ευαισθησία τόσο στην ανίχνευση του παγκρεατικού καρκίνου όσο και στην συλλογή στοιχείων σχετικά με τους χοληδόχους και παγκρεατικούς πόρους. Το ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα (EUS) βοηθά στο να ληφθούν εικόνες από το εσωτερικό του οργανισμού και να γίνει λήψη βιοψίας.

Μια άλλη εξέταση που χρησιμοποιείται είναι, η ενδοσκοπική παλίνδρομη χολαγγειο – παγκρεατογραφία (ERCP) . Στην συγκεκριμένη εξέταση χρησιμοποιείται ένα ενδοσκόπιο που φτάνει από το ανώτερο μέρος του πεπτικού συστήματος, μέχρι και το πρώτο τμήμα του λεπτού εντέρου, με στόχο να άρει την απόφραξη του χοληδόχου πόρου από τον όγκο. Η ERCP και η τοποθέτηση ενδοπρόσθεσης (stent) στα χοληφόρα θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο σε περιπτώσεις που η επέμβαση δεν μπορεί να πραγματοποιηθεί άμεσα.

Επιπρόσθετα αυτών των κλινικών εξετάσεων, υπάρχουν και εργαστηριακές εξετάσεις όπως, το CA 19.9 το οποίο βρίσκεται στο αίμα. Η τιμή του δεν είναι πολύ έγκυρη για τη διάγνωση αλλά πολύ χρήσιμη για την παρακολούθηση και την ανταπόκριση στην αντίστοιχη θεραπεία(20).

Μια άλλη εξέταση που χρησιμοποιείται συχνά για την επιβεβαίωση του καρκίνου είναι η βιοψία με ιστοπαθολογική εξέταση. Αυτό συμβαίνει με την αξιολόγηση και μελέτη κυττάρων που λαμβάνονται από δείγμα του όγκου. Κρίνεται απαραίτητη σε περιπτώσεις κατά τις οποίες ο όγκος δεν μπορεί να αφαιρεθεί χειρουργικά ή όταν επιλέγεται άλλη θεραπεία πριν το χειρουργείο. Υπάρχουν 2 τρόποι για να ληφθεί ένα δείγμα του όγκου, είτε με βιοψία δια λεπτής βελόνας είτε με λαπαροσκόπηση(21, 22).

2.3.1. Σταδιοποίηση καρκίνου παγκρέατος

Οι όγκοι του παγκρέατος διακρίνονται σε καλοήθεις και κακοήθεις. Ο πιο συχνός καλοήθης όγκος είναι το κυσταδένωμα και εμφανίζεται σε γυναίκες μικρής ηλικίας και μπορεί να μεταπέσει σε κυσταδενοσάρκωμα. Οι κακοήθεις όγκοι του παγκρέατος ταξινομούνται ανάλογα με τον κυτταρικό τύπο που αναπτύσσουν τον όγκο.

Η σταδιοποίηση του καρκίνου είναι πολύ σημαντική για την επιλογή της θεραπευτικής προσέγγισης και την πρόβλεψη της εξέλιξης της νόσου. Το πιο γνωστό σύστημα που χρησιμοποιείται για να κατηγοριοποιήσει τα στάδια του καρκίνου είναι το TNM σύστημα της Αμερικάνικης Γαστρεντολογικής Εταιρείας. Το σύστημα TNM περιέχει 3 βασικά "κομμάτια" πληροφοριών:

(T.) Περιγράφει το μέγεθος του πρωτοπαθούς όγκου σε εκατοστά (cm) και κατά πόσον ο καρκίνος έχει εξαπλωθεί στο πάγκρεας ή στα γειτονικά κύτταρα/ όργανα.

(N.) Περιγράφει την εξάπλωση του καρκίνου στους γειτονικούς λεμφαδένες.

(M.) Δηλώνει την ύπαρξη μετάστασης του καρκίνου σε άλλα όργανα. Οι πιο συνηθισμένες μεταστάσεις του παγκρεατικού καρκίνου είναι το ήπαρ, το περιτόναιο και ο πνεύμονας.

Για κάθε μία από αυτές τις κατηγορίες αντιστοιχούν νούμερα, που δηλώνουν τον βαθμό της κάθε ένδειξης. Ένας μικρός αριθμός δηλώνει πως ο καρκίνος βρίσκεται ακόμα σε αρχικά στάδια, ενώ ένας μεγαλύτερος αριθμός δηλώνει πως πρόκειται για ένα προχωρημένο καρκινικό όγκο (22).

Με βάση το σύστημα TNM διακρίνουμε τα κυριότερα στάδια στον παρακάτω πίνακα:

Stage	T	N	M	Description
0	Tis	N0	M0	Carcinoma in situ, includes PanIN-3
Ia	T1	N0	M0	Limited to pancreas, <2cm
Ib	T2	N0	M0	Limited to pancreas, >2cm
IIa	T3	N0	M0	Beyond pancreas but no celiac axis or SMA involvement
IIb	T1	N1	M0	Limited to pancreas, <2cm, regional lymph node metastasis
	T2	N1	M0	Limited to pancreas, >2cm, regional lymph node metastasis
	T3	N1	M0	Beyond pancreas but n celiac axis or SMA involvement, regional lymph node metastasis
III	T4	Any N	M0	Celiac axis or SMA involvement
IV	Any T	Any N	M1	Distant metastasis

Πίνακας 1. From UICC TNM 7th Ed. 2009

2.4. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Διάφοροι παράγοντες συμβάλλουν στην αύξηση του κινδύνου καρκίνου του παγκρέατος. Αυτά περιλαμβάνουν την αύξηση της ηλικίας, τον σακχαρώδη διαβήτη, την παχυσαρκία, το οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του παγκρέατος (γενετικοί παράγοντες), τη χρόνια παγκρεατίτιδα, τη χρόνια κίρρωση και το κάπνισμα τσιγάρων. (13,23,24)

Σχεδόν το 20% των παγκρεατικών όγκων οφείλεται στο κάπνισμα των τσιγάρων και οι γενετικές αναλύσεις έχουν ανακαλύψει έναν αυξημένο αριθμό μεταλλάξεων σε σχετικά με τον καρκίνο γονίδια που σχετίζονται με το κάπνισμα. (23) Εκτός από το κάπνισμα, ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για τον καρκίνο του παγκρέατος είναι οι μεταλλάξεις. Οι ασθενείς με οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του παγκρέατος αποτελούν περίπου το 7-10% των περιπτώσεων. Οι μεταλλάξεις των γεννητικών οργάνων στο γονίδιο BRCA2 αναφέρονται ως οι πιο γνωστές αιτίες του κληρονομικού καρκίνου του παγκρέατος. Ωστόσο, οι μεταλλάξεις βλαστικών κυττάρων στα γονίδια PALB2, CDKN2A, STK11 και PRSS1 σχετίζονται επίσης με σημαντικά αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του παγκρέατος. (13)

Πρόσφατη έρευνα απέδειξε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του παγκρέατος σε άτομα με ομάδα αίματος μη-O. (24)

2.5. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ

Ο σχεδιασμός και η επιλογή της θεραπευτικής προσέγγισης αφορά και εμπλέκει μία διεπιστημονική ομάδα με εξειδικευμένους επαγγελματίες υγείας. Αυτό συνεπάγεται συνήθως μια συνάντηση διαφόρων ειδικών. Αυτή η εξειδικευμένη ομάδα καταρτησμένων επιστημόνων υγείας περιλαμβάνει χειρουργούς, ιατρικούς ογκολόγους, ογκολόγους ακτινοβολίας και γαστρεντερολόγους. Η ομάδα υγειονομικής περίθαλψης μπορεί επίσης να περιλαμβάνει νοσοκόμα ογκολογίας, ομάδα παρηγορητικής φροντίδας ή άλλο ειδικό για τον έλεγχο του πόνου, καθώς και εγγεγραμμένο διαιτολόγο. Οι επιλογές θεραπείας για άτομα με καρκίνο του παγκρέατος είναι χειρουργική επέμβαση, χημειοθεραπεία, στοχευμένη θεραπεία, ανοσοθεραπεία και ακτινοθεραπεία. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί είτε μία είτε σε συνδυασμό των τύπων θεραπείας. Η επιλογή θεραπείας εξαρτάται κυρίως από τη θέση του όγκου, από το εάν έχει εξαπλωθεί η νόσος, την ηλικία και τη γενική υγεία του ασθενούς.

Γενικότερα, η πιθανότητα ίασης του καρκίνου εξαρτάται από το εάν ο όγκος θεωρείται χειρουργικά εξαιρέσιμος ή όχι. Ένας όγκος θεωρείται εξαιρέσιμος όταν φαίνεται να είναι εντοπισμένος στο πάγκρεας και δεν διηθεί παρακείμενους ιστούς ή άλλα όργανα του σώματος. Ο καρκίνος του παγκρέατος μπορεί να θεραπευθεί μόνο όταν βρίσκεται σε πρώιμο στάδιο (πριν εξαπλωθεί) και μόνο εάν η χειρουργική επέμβαση μπορεί να απομακρύνει εντελώς τον όγκο.

Σχεδιασμός θεραπείας για τα στάδια 0, IA και IB.

Ο όγκος δεν έχει επεκταθεί στους λεμφαδένες ή σε άλλους ιστούς του σώματος. Σε αυτές τις περιπτώσεις η σύνηθης προσέγγιση είναι η χειρουργική αφαίρεση είτε ολόκληρου είτε μέρος του οργάνου, μαζί με παρακείμενους ιστούς ή όργανα. Η εντόπιση του όγκου καθορίζει και τις ανάλογες τεχνικές. Παράλληλα στους συγκεκριμένους ασθενείς συστήνεται και χημειοθεραπεία.

Σχεδιασμός θεραπείας για το στάδιο IIA.

Ο όγκος έχει εξαπλωθεί έξω από το πάγκρεας, και συγκεκριμένα σε ιστούς που περιβάλλουν το πάγκρεας όπως χοληδόχο πόρο και δωδεκαδάκτυλο εκτός από τα τα μείζονα νεύρα και αιμοφόρα αγγεία. Δεν έχει επεκταθεί σε λεμφαδένες. Το πρωτόκολλο ορίζει ως θεραπεία σε κάποιες περιπτώσεις την ολική αφαίρεση του όγκου.

Σχεδιασμός θεραπείας για το στάδιο IIB και III.

Σε αυτό το στάδιο ισχύει ό,τι και για τα στάδια IIA, αλλά επιπρόσθετα ο όγκος έχει εξαπλωθεί και σε λεμφαδένες. Πιθανόν να έχει συμβεί διήθηση μεγάλων αιμοφόρων αγγείων και νεύρων, ανεξάρτητα από τη διήθηση των λεμφαδένων. Στις περιπτώσεις περιπτώσεις αυτού του σταδίου η χειρουργική εξαίρεση του όγκου είναι ανέφικτη λόγω του ότι οι όγκοι έχουν περικλείσει τα αιμοφόρα αγγεία. Συνεπώς οι ασθενείς αυτοί ακολουθούν σχήματα χημειο και ακτινοθεραπείας με σκοπό την μείωση του όγκου, ώστε να μπορεί να χειρουργηθεί..

Σχεδιασμός θεραπείας για το στάδιο IV.

Ο όγκος έχει επεκταθεί και σε άλλα σημεία του σώματος. Η προσέγγιση σε αυτό το στάδιο είναι να γίνει προσπάθεια μείωσης των συμπτωμάτων. (25)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

3.1 ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ ΚΑΙ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ

Η χειρουργική προσέγγιση που θα επιλεγεί εξαρτάται κυρίως από την θέση εντοπισμού του όγκου. Όταν ο όγκος έχει εντοπισθεί στην κεφαλή, επιλέγεται η παγκρεατο-δωδεκαδακτυλεκτομή (Whipple) με διατήρηση του πυλωρού. Πιο συγκεκριμένα, αφαιρείται η κεφαλή του παγκρέατος, ο χοληδόχος κύστης, το δωδεκαδάκτυλο (το πρώτο μέρος του λεπτού εντέρου), ο χοληδόχος πόρος και ένα μικρό μέρος του στομάχου (με διατήρηση του τελευταίου μέρους του στομάχου και του πυλωρού) λόγω του ότι η αιμάτωση γίνεται δι' αμέσου της ίδιας αρτηρίας στην κεφαλή του οργάνου. Η αφαίρεση μόνο του παγκρέατος θα επηρεάσει την αιματική κυκλοφορία στα συγκεκριμένα όργανα με αποτέλεσμα να νεκρωθούν. Έπειτα το πάγκρεας που έχει απομείνει, ο χοληδόχος πόρος και το στομάχι επανασυνδέονται με το έντερο.

Ο εντοπισμός του καρκίνου στο σώμα ή την ουρά του παγκρέατος, αλλάζει το είδος της επέμβασης. Η καθιερωμένη επέμβαση είναι η περιφερική παγκρεατεκτομή και σπληνεκτομή. Πιο συγκεκριμένα, γίνεται αφαίρεση του σώματος και της ουράς με ταυτόχρονη αφαίρεση της σπλήνας, καθώς αιματώνονται από την ίδια αρτηρία και τα τρία όργανα. Αν δεν γινόταν αφαίρεση της σπλήνας, θα προέκυπτε νέκρωση του οργάνου λόγω ελλείψης αιμάτωσης.

Ο γενικός κανόνας που ισχύει είναι πως η αφαίρεση του παγκρέατος είναι η καθιερωμένη θεραπεία σε έναν εξαιρετικό όγκο. Ακόμη κι αν ο απεικονιστικός έλεγχος ή η λαπαροσκόπηση δείξει πως ο καρκίνος δεν έχει επεκταθεί αν αυτό φανεί κατά την διάρκεια του χειρουργείου, μπορεί να διακοπεί η επέμβαση εφόσον δεν γίνεται να αφαιρεθεί πλήρως. Στις τέτοιες περιπτώσεις είναι απαραίτητο να ληφθεί δείγμα του όγκου για την επιβεβαίωση της διάγνωσης. (25,26)

Ένα νέο είδος θεραπείας είναι, διεγχειρητική ακτινοθεραπεία η οποία βρίσκεται ακόμη σε ερευνητικό στάδιο και δεν συστήνεται ως επέμβαση ρουτίνας. Πρόκειται για χορήγηση ακτινοβολίας κατά τη διάρκεια της επέμβασης, πριν το κλείσιμ της τομής. Έχει φανεί πως βοηθά στον έλεγχο της εξάπλωσης του όγκου, αλλά δεν έχει αποδειχθεί αν είναι πιο ικανή να βελτιώσει την επιβίωση σε σχέση με την μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία.

Σε αυτή την διπλωματική θα ασχοληθούμε κυρίως με την χειρουργική πρόσεγγιση των ασθενών με καρκίνο παγκρέατος, και πιο συγκεκριμένα με ασθενείς που θα υποβληθούν σε παγκρεατοδωδεκαδακτυλοεκτομή (Whipple) και τις μελέτες που υπάρχουν έως σήμερα σχετικά με την θρεπτική τους αξιολόγηση προεγχειρητικά.

3.2. ΜΕΘΟΔΟΣ WHIPPLE

Η χειρουργική επέμβαση Whipple ή αλλιώς παγκρεατοδωδεκαδακτυλοεκτομή αποτελεί μια από τις πιο «βαριές» και πολύπλοκες χειρουργικές επεμβάσεις στην ογκολογία. Πρώτη φορά πραγματοποιήθηκε το 1935 από τον καθηγητή Walter Kausch , και εν συνεχεία τροποποιήθηκε και προτάθηκε από τον Allen Whipplem, εξίσου και η ονομασία της συγκεκριμένης τεχνικής.

Λόγω της ανατομικής θέσης του παγκρέατος και άλλων σημαντικών οργάνων όπως, η κάτω κοίλη φλέβα, τα άνω μεσεντέρια αγγεία, η πυλαία φλέβα του ήπατος και παράλληλα οι αναστομώσεις που πρέπει να γίνουν μετά την αφαίρεση του παγκρέατος καθιστούν στην συγκεκριμένη επεμβαση απαιτητική και πολύλοκη (1).

Η κλασική επέμβαση Whipple περιλαμβάνει , την αφαίρεση της κεφαλής, το δωδεκαδάκτυλο, τον χοληδόχο πόρο μέχρι πριν τον διχασμό του, την χολυδόχο κύστη, το τελικό τμήμα του στομάχου και απαραίτητα τον λεμφαδενικό καθαρισμό της περιοχής. Στην συνέχεια η αποκατάσταση του γαστρεντερικού σωλήνα γίνεται με της εξής τρεις αναστομώσεις:

A) Αναστόμωση του λεπτού εντέρου με το περιφερικό τμήμα του παγκρέατος(σωμα και ουρα)

B)Αναστόμωση του λεπτού εντέρου με τον χοληδόχο πόρο

Γ)του λεπτού εντέρου με το στομάχι.

Η επέμβαση Whipple, έχει υποστεί πολλές τροποποιήσεις και βελτιώσεις με την πάροδο των χρόνων λόγω της επιστημονικής ανέλιξης στην χειρουργική και την τεχνολογία.

Μέχρι και σήμερα η επέμβαση Whipple αποτελεί την θεραπεία με τις περισσότερες πιθανότητες επιβίωσης , η οποία δυνητικά μπορεί να οδηγήσει στην ίαση. Πιο συγκεκριμένα, όταν ο εντοπισμός του όγκου γίνεται στην κεφαλή, στο φύμα Vater και στο τελικό τμήμα χοληδόχου πόρου η μέθοδος Whipple αποτελεί σωτήρια θεραπεία.

Βασική προϋπόθεση όμως για την επιλογή της συγκεκριμένης μεθόδου είναι κατά ποσο ο όγκος θεωρείται εξαιρέσιμος. Για αυτόν τον λόγο είναι σημαντικό να διενεργείται αυστηρός και ολοκληρωμένος κλινικός έλεγχος (εργαστηριακά και απεικονιστικά) που να διασφαλίζει

τα κριτήρια. Εάν δεν πληρούνται τα κριτήρια χειρουργικής αφαίρεσης του όγκου οποιαδήποτε απόπειρα επέμβασης, δεν βοηθά στην επιβίωση αλλά αντιθέτως θα αυξήσει αδικαιολόγητα τη νοσηρότητα ή/και την θνητότητα των ασθενών(27).

Με βάση τα ανωτέρω η παγκρεατοδωδεκαδακτυλοεκτομή ως μέθοδος αποτελεί μια παιτητική για τον ασθενή διαδικασία . Πιο συγκεκριμένα μπορεί να μεταβάλει την πέψη σημαντικών θρεπτικών συστατικών και μπορεί να αλλάξει τον ρυθμό με τον οποίο τα τρόφιμα περνούν μέσω του πεπτικού συστήματος. Ως αποτέλεσμα, οι ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε αυτή τη διαδικασία μπορεί να χρειαστεί να κάνουν κάποιες διαιτητικές αλλαγές πριν την χειρουργική επέμβαση με σκοπό την βέλτιστη έκβαση τους και αποκατάσταση μετεγχειρητικά.

3.3. ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΩΝ WHIPPLE

Παρά τη σημαντική βελτίωση της θνησιμότητας, σε ορισμένες περιπτώσεις η νοσηρότητα παραμένει υψηλή και κυμαίνεται από 30-60% (29-31). Ως εκ τούτου η διαστρωμάτωση κινδύνου και η μείωση της νοσηρότητας είναι απαραίτητες για τη βελτίωση των αποτελεσμάτων μετά από μια διαδικασία με τόσο υψηλό κίνδυνο κατά την έναρξη. Αξιοσημείωτο είναι πως η πιθανότητα επανεπέμβασης λόγω επιπλοκών κυμαίνεται από 1%-10%.

Ως συνηθέστερες μετεγχειρητικές επιπλοκές παρουσιάζονται:

- Η διαφυγή της παγκρεατονηστιδικής αναστόμωσης
- Η διαφυγή της χολοπεπτικής αναστόμωσης
- Καθυστερημένη γαστρική κενωση

Η σοβαρότερη όμως, επιπλοκή της επέμβασης Whipple παραμένει η ανάπτυξη ενός παγκρεατικού συρίγγου (PF), το οποίο μπορεί να εμφανιστεί ακόμη και στο 20% των ασθενών(29,32). Τα επακόλουθα των PF περιλαμβάνουν αποπληξιακές λοιμώξεις από χειρουργική περιοχή (SSI) και σήψη, οι οποίες μπορούν να συσχετιστούν με ποσοστό θνησιμότητας 40% (32). Σε έρευνα 132 ασθενών που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση στο πάγκρεας, αποδείχθηκε μια συσχέτιση μεταξύ του υποσιτισμού και του PF (33). Σε πολυπαραγοντικές αναλύσεις, ο μόνος παράγοντας που πρόβλεπε σημαντικά το PF ήταν η βαθμολογία του δείκτη κινδύνου θρεπτικών ουσιών (NRI) 100 ή λιγότερο (OR = 8.12, 95% CI: 1.06-22.30, P <0.05). Σε μια άλλη μελέτη οι Schnelldorfer et al. διαπίστωσαν ότι οι ασθενείς με χαμηλή ορολευκωματίνη που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση για χρόνια παγκρεατίτιδα διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης PF (P = 0,04) (34).

Ο υποσιτισμός, έχει προσδιοριστεί ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για νοσηρότητα και θνησιμότητα σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργείο. Αυτό περιλαμβάνει αυξημένη εμφάνιση επιφανειακών και βαθιών SSI, εξασθενημένη επούλωση πληγών ,σήψη , πνευμονία, νεφρική ανεπάρκεια, καρδιακά και νευρολογικά

προβλήματα, επανεισδοχή (34-36). Όλο αυτό οδηγεί σε έναν φαύλο κύκλο, καθώς οι επιπλοκές είναι επιζήμιες για τη θρεπτική κατάσταση του ασθενούς.

Οι ασθενείς με παγκρεατικό όγκο εμφανίζουν υψηλά ποσοστά υποσιτισμού κατά τη στιγμή της διάγνωσης, συμπεριλαμβανομένης της απώλειας βάρους (85%), ανορεξίας (83%), κοιλιακού πόνου (79%), επιγαστρικού πόνου (71%), ναυτίας 51%), διάρροια (44%), έμετος (33%) και στεατορροία (25%) (16). Ένας μέτριος έως σοβαρός κίνδυνος υποσιτισμού εντοπίστηκε σε 52-88% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε εκτομή του παγκρέατος για καρκίνο (37).

Παρα τ' αυτά, υπάρχουν ελάχιστα στοιχεία για την καλύτερη θρέψη των ασθενών κατά την προεγχειρητική φάση. Ο υποσιτισμός έχει τεκμηριωθεί ως ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για χειρουργικά αποτελέσματα για σχεδόν 80 χρόνια, οπότε η ταυτοποίηση των ασθενών που βρίσκονται σε κίνδυνο πριν από το χειρουργείο είναι κρίσιμη (37). Οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται σε διαγνωστικούς ελέγχους για διατροφικούς κινδύνους και να παρέχεται έγκαιρη θρεπτική παρέμβαση για τη βελτιστοποίηση των αποτελεσμάτων(35).

3.3.1 Μετεγχειρητικό παγκρεατικό συρίγγιο-Ορισμός

Το μετεγχειρητικό παγκρεατικό συρίγγιο (POPF) είναι μία από τις συχνότερες και πιο επικίνδυνες επιπλοκές της παγκρεατεκτομής. Το 2005, η Διεθνής Ομάδα Μελέτης για το Παγκρεατικό Συνονθύλευμα (ISGPF) καθόρισε το POPF ως αποτυχία θεραπείας / σφράγισης παγκρεατικής-εντερικής αναστόμωσης ή παρεγχυματικής διαρροής που δεν σχετίζεται άμεσα με αναστόμωση όπως αυτή που προέρχεται από την ωμή παγκρεατική επιφάνεια (38) . Αυτός ο διεθνώς αποδεκτός ορισμός δημιουργήθηκε με στόχο την επίλυση των προβλημάτων σε σύγκριση με τις μελέτες λόγω της μεγάλης ανομοιογένειας των ορισμών του POPF που οδήγησαν σε μεγάλες διακυμάνσεις στις αναφερόμενες συχνότητες, κυμαινόμενες από 2% έως περισσότερο από 35%. Ο ολικός ορισμός του POPF είναι μια έξοδος αποστράγγισης οποιουδήποτε μετρήσιμου όγκου υγρού την ή μετά την μετεγχειρητική ημέρα 3 με περιεκτικότητα σε αμυλάση μεγαλύτερη από 3 φορές την ανώτερη φυσιολογική τιμή ορού. Η ομάδα μελέτης πρότεινε επίσης ένα σύστημα ταξινόμησης για το POPF, με βάση την κλινική επίδραση της επιπλοκής (βαθμός A, B ή C) (38,39).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΘΡΕΨΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ-ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Ο κρίσιμος ρόλος του παγκρέατος στην πέψη αποδεικνύεται από το γεγονός ότι, κατά τη διάγνωση, πολλοί ασθενείς με καρκίνο του παγκρέατος έχουν παρουσιάσει εξαιρετική απώλεια βάρους (40). Αξιοσημείωτο είναι πως το 80% των συνολικών ασθενών περίπου παρουσιάζει καρκινική καχεξία (41). Η αιτιολογία αυτής της απώλειας βάρους είναι πολυπαραγοντική. Κυρίως οφείλεται κυρίως στην ανεπαρκή σίτιση, που προέρχεται από

πλήθος συμπτωμάτων. Πιο συγκεκριμένα, πόνος ή ναυτία κατά τη διάρκεια του φαγητού, πρωιμος κορεσμός, άγχος ή η κατάθλιψη αποτελούν κατασταλτικοί παράγοντες . Είναι γνωστό ότι, μεταξύ των ασθενών με καρκίνο, ο υποσιτισμός μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο επιπλοκών που σχετίζονται με τη χειρουργική επέμβαση, αλλά και να επηρεάσει δυσμενώς την ανταπόκριση και την ανεκτικότητα του ατόμου στη θεραπεία του καρκίνου, στην ποιότητα ζωής και στη συνολική επιβίωση (42). Η απώλεια βάρους, ειδικότερα, έχει επίσης συσχετιστεί με τα χαμηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης στη χημειοθεραπεία και τη μείωση της επιβίωσης στους ογκολογικούς ασθενείς, ενώ η σταθεροποίηση βάρους μεταξύ αυτών των ασθενών έχει συσχετιστεί με βελτιωμένη επιβίωση και ποιότητα ζωής. Παρα τα' αυτά υπάρχει λίγη έρευνα σχετικά με τη θρεπτική κατάσταση των ασθενών με καρκίνο του παγκρέατος που υποβάλλονται σε θεραπεία/ χειρουργείο (43).

4.1 ΔΥΣΘΡΕΨΙΑ ΣΕ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Ο όρος δυσθρεψία περιγράφει το αποτέλεσμα υποσιτισμού ή υπερσιτισμού με ή χωρίς φλεγμονώδη δραστηριότητα που οδηγεί στην μεταβολή της σύστασης (μείωση της ελεύθερης λιπόδους μάζας - free fat mass (FFM)), της λειτουργικότητας και της κλινικής εικόνας του σώματος /οργανισμού. Πιο συγκεκριμένα, η σχετιζόμενη με τον καρκίνο δυσθρεψία χαρακτηρίζεται ως καρκινική καχεξία, ένα πολυπαραγοντικό σύνδρομο καθώς σχετίζεται με μεταβολικές διαταραχές, ανορεξία σε συνδυασμό με πρόωρο κορεσμό και μειωμένη διατροφική πρόσληψη, μεταβολές στη γέυση, κόπωση και άλλα συμπτώματα που σχετίζονται με την νεοπλασματική νόσο ή και τις αντινεοπλασματικές θεραπείες καθώς και τις παρενέργειές τους (44-45).

Ο επιπολασμός της καχεξίας από οποιοδήποτε νόσημα είναι υψηλός και στις βιομηχανικές χώρες (Βόρεια Αμερική, Ευρώπη, Ιαπωνία) φαίνεται να αυξάνεται διαρκώς. Εκτιμάται ότι η καχεξία προσβάλλει περίπου 9 εκατομμύρια ασθενείς με οποιαδήποτε ασθένεια, το οποίο αποτελεί το 1% των συνολικών ασθενών (44). Στα ογκολογικά νοσήματα, η επίπτωση της απώλειας βάρους κατά τη διάγνωση φαίνεται να διαφοροποιείται αρκετά ανάλογα με τον εντοπισμό του όγκου (4). Σε ορισμένους τύπους καρκίνου η καχεξία μπορεί να αγγίξει έως και το 85% (46).

Η πεποίθηση πως η υποθρεψία έχει σοβαρές επιπτώσεις στους χειρουργημένους ασθενείς φάνηκε από από πολύ παλιά, σε μια μελέτη το 1936 από τον Studley ο οποίος έδειξε ότι το 30% της θνησιμότητας οφείλεται σε μεγάλη απώλεια βάρους (20% απώλεια του συνολικού σωματικού βάρους), μετά το χειρουργείο σε σχέση με εκείνων που είχαν χάσει με εκείνους που είχαν χάσει πολύ λιγότερο βάρος και η θνησιμότητα ήταν στο 5%. Είναι αποδεκτά γνωστό πως μια μεγάλη απώλεια βάρους της τάξης 35-40% δηλώνει έναν βεβαιο μελλοντικό θάνατο.

Η μεγαλύτερη επίπτωση αναφορικά με την απώλεια βάρους έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με συμπαγείς όγκους, όπως όγκο στομάχου, παγκρέατος, πνεύμονα, ορθικού, κεφαλής και λαιμού. Περίπου το 50% των ασθενών με καρκίνο του προστάτη, του κόλου και των πνευμόνων αλλά και 85% των ασθενών με καρκίνο του στομάχου/παγκρέατος έχουν απώλεια

βάρους. Από αυτούς, περίπου το 1/3 έχασε >10% βάρους σώματος ενώ οποιαδήποτε απώλεια βάρους φαίνεται να σχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση σε σχέση με ασθενείς χωρίς απώλεια βάρους (44-46).

Η διατροφική παρακολούθηση, από ειδικό κλινικό διαιτολόγο θα πρέπει να είναι μια συνεχής μέριμνα για αυτούς τους ασθενείς και θα πρέπει να διενεργείται καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας. Μια έγκαιρη διάγνωση και αξιολόγηση κακής θρέψης έχει αποδειχθεί πως μπορεί να βελτιώσει την αποκαταστάση των ασθενών και να μειώσει τις μετεγχειρητικές επιπλοκές. Κάθε είδους διατροφικής αξιολόγησης θα πρέπει να βασίζεται σε σημαντικά στοιχεία: Αξιόπιστα διατροφικά ερωτηματολόγια διαλογής πληροφοριών και ανάλυση της σύστασης του σώματος με αξιόπιστες μεθόδους (DEXA scan, εικόνες CT).

4.2. ΚΑΡΚΙΝΙΚΗ ΚΑΧΕΞΙΑ

Η καχεξία είναι ένα σύνδρομο πολυπαραγοντικό που έχει ως χαρακτηριστικά την με γάλη και συνεχή απώλεια άλιπης μάζας του σκελετικού μυός (με ή χωρίς απώλεια λιπώδους μάζας), που δεν μπορεί να αντιστραφεί πλήρως με συμβατική διατροφή(47). Το κυριότερο διαγνωστικό κριτήριο της καχεξίας είναι η απώλεια βάρους >5% ή απώλεια βάρους >2% για ασθενείς με Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) <20kg/m². Ασθενείς σε προχωρημένο στάδιο καρκινικής καχεξίας χαρακτηρίζονται από ανορεξία, πρόωρο κορεσμό, σημαντική μείωση σωματικού βάρους, απώλεια μυϊκής μάζας, αδυναμία, φλεγμονή, αναιμία και οίδημα (45-47).

Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που συμμετέχουν στην ανάπτυξη της καρκινικής καχεξίας περιλαμβάνουν αλλαγές του βασικού μεταβολισμού, σύνθεση και επίδραση παραγόντων του όγκου, συστηματική φλεγμονώδη απάντηση και ανορεξία. (47).

Πιο αναλυτικά, είναι γνωστό πως τα καρκινικά κύτταρα παράγουν προφλεγμονώδεις (κυτταροκίνες) και προκακεκτικούς παράγοντες, οι οποίοι διεγείρουν μια συστηματική φλεγμονώδη απόκριση από τον οργανισμό ενώ παράλληλα επάγουν την πρωτεόλυση και την λιπόλυση μέσω απρόσφορων για τον οργανισμό βιοχημικών κύκλων (46). Παράλληλα, η συστηματική φλεγμονώδης απάντηση του οργανισμού στις συνθήκες ογκολογικής νόσου φαίνεται να σχετίζεται άμεσα με υπερμεταβολισμό των μακροθρεπτικών συστατικών και πιο συγκεκριμένα των μυϊκών πρωτεϊνών (48). Οι μεταβολές στην παραγωγή των κυτοκινών επιφέρει στους ογκολογικούς ασθενείς μεταβολές στην καταναλώση ενέργειας, την πρόσληψη τροφής, την λιπόλυση και την ισορροπία της σύνθεσης/απόσυνθεσης των μυϊκών πρωτεϊνών . (42).

Σύμφωνα με τον Bosaeus et al, περίπου το 50% των ογκολογικών ασθενών είναι υπερμεταβολικοί (με μεταβολικό ρυθμό ηρεμίας (resting energy expenditure-REE)>110% από το αναμενόμενο). Γενικότερα, οι μηχανισμοί με τους οποίους εγκαθίσταται ο υπερμεταβολισμός στην καρκινική καχεξία είναι περίπλοκοι και ποικίλουν, όμως δυο μονοπάτια φαίνεται να υπερισχύουν και είναι η διέγερση του αδρενεργικού μονοπατιού (47) ή της συστηματικής φλεγμονής (49). Επιπλέον, αρκετά μοντέλα περιγράφουν την

ενεργοποίηση του καφέ λιπώδους ιστού κατά την νεοπλασματική νόσο, με αποτέλεσμα την επιπλέον κατανάλωση ενέργειας για την παραγωγή θερμότητας (θερμογένεση) (49). Τέλος, σημαντικό είναι να αναφερθεί ότι ο υπερμεταβολισμός περιλαμβάνεται στους παράγοντες που συμβάλουν στην μετατροπή της σύστασης σώματος στους ογκολογικούς ασθενείς κατά την καρκινική καχεξία.

Όπως περιγράφηκε νωρίτερα, η μυϊκή και η λιπώδης μάζα μειώνονται κατά την καρκινική καχεξία. Παρόλα αυτά, το μυϊκό υπόστρωμα το οποίο επιλέγεται να καταβολιστεί είναι κατά κύριο λόγο το σκελετικό και όχι το λείο, με στόχο προφανώς την βέλτιστη για τις συνθήκες διατήρηση των σπλαχνικών οργάνων (50-51). Εικόνα 1.

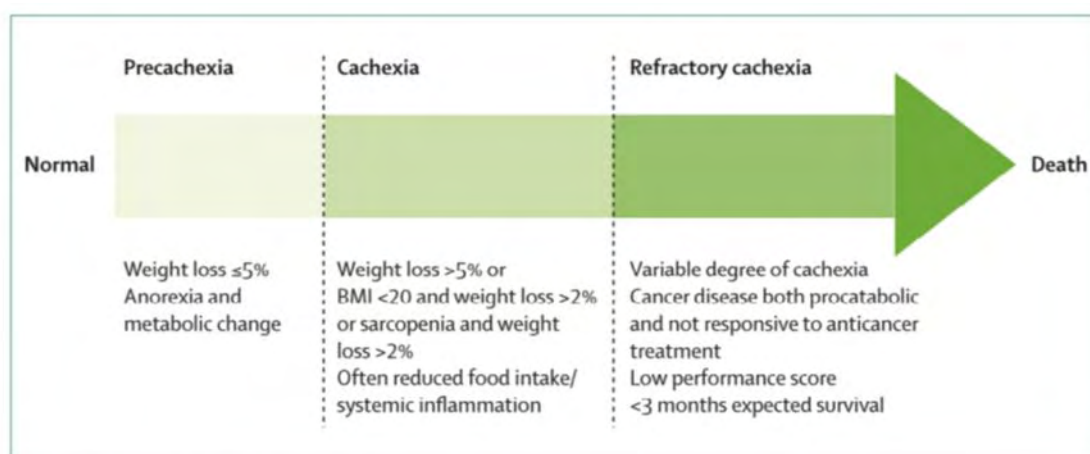


Figure 2: Stages of cancer cachexia

Cachexia represents a spectrum through which not all patients will progress. At present there are no robust biomarkers to identify those precachectic patients who are likely to progress further or the rate at which they will do so. Refractory cachexia is defined essentially on the basis of the patient's clinical characteristics and circumstances. BMI=body-mass index.

Εικόνα 1 : Τα στάδια της καρκινικής καχεξίας.

4.2.1. Κλινικές επιπτώσεις της καρκινικής καχεξίας

Η καρκινική καχεξία επιδρά απευθείας στην συνολική επιβίωση και την ποιότητα ζωής των ασθενών. Κύρια χαρακτηριστικά της καρκινικής καχεξίας είναι κυρίως η ανορεξία και έπειτα η σωματική κόπωση, μεταβολικές κι ενδοκρινικές αλλαγές και μείωση της άλιπης μάζας σώματος. Η καχεξία δεν μπορεί να αντιστραφεί αποκλειστικά με διατροφική θεραπεία, γι αυτό προοδευτικά οδηγεί μείωση της ανεκτικότητας στο θεραπευτικό σχήμα και μείωση της επιβίωσης (46). Τα στοιχεία αυτά αποδεικνύουν πόσο σημαντική είναι η έγκαιρη διατροφική παρέμβαση για την αποφυγή της καρκινικής καχεξίας και των επιπτώσεων της.

Σύμφωνα με πλήθος μελετών, η καρκινική καχεξία επηρεάζει αρνητικά την ανοχή και την απόκριση σε αντινεοπλασματικές θεραπείες και φαίνεται να αυξάνει τη νοσηρότητα αλλά

και την θνησιμότητα των χειρουργηθέντων ογκολογικών ασθενών(46). Παράλληλα, σύμφωνα με τους Aarø et al, εκτιμάται ότι >50% των καρκινοπαθών που καταλήγουν, έχουν εμφανίσει καρκινική καχεξία, ενώ το 20% των θανάτων αυτών οφείλεται σε αυτή (49).

Παράλληλα με τις σωματικές επιπτώσεις, στα προχωρημένα στάδια καρκίνου παρατηρούνται και ψυχολογικές μεταπτώσεις. Φαίνεται ότι η μειωμένη όρεξη, το αυξανόμενο αίσθημα κόπωσης και οι μεταβολές στην εικόνα σώματος, από την απότομη απώλεια βάρους κατά την καχεξία, ασκούν ιδιαίτερη ψυχολογική πίεση στον ασθενή (50).

Οι συνέπειες της κατάστασης αυτής καταλήγουν να επηρεάζουν τόσο τον ίδιο τον ασθενή (όπως και το οικογενειακό του περιβάλλον), όσο και τις κοινωνικές του σχέσεις, καθώς το έντονο στρες τον οδηγεί στην απομόνωση. Δυστυχώς, η κλινική κατάθλιψη που εμφανίζεται στην καχεξία φαίνεται να μην αντιμετωπίζεται ή να υποεκτιμάται, καθώς η κακή διάθεση των ασθενών στο στάδιο από είναι αναμενόμενη, ενώ τα συμπτώματα συνήθως αλληλεπικαλύπτονται από αυτά της νόσου (51). Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την μη καλή ανταπόκριση στο χειρουργείο λόγω αξημένου στρες.

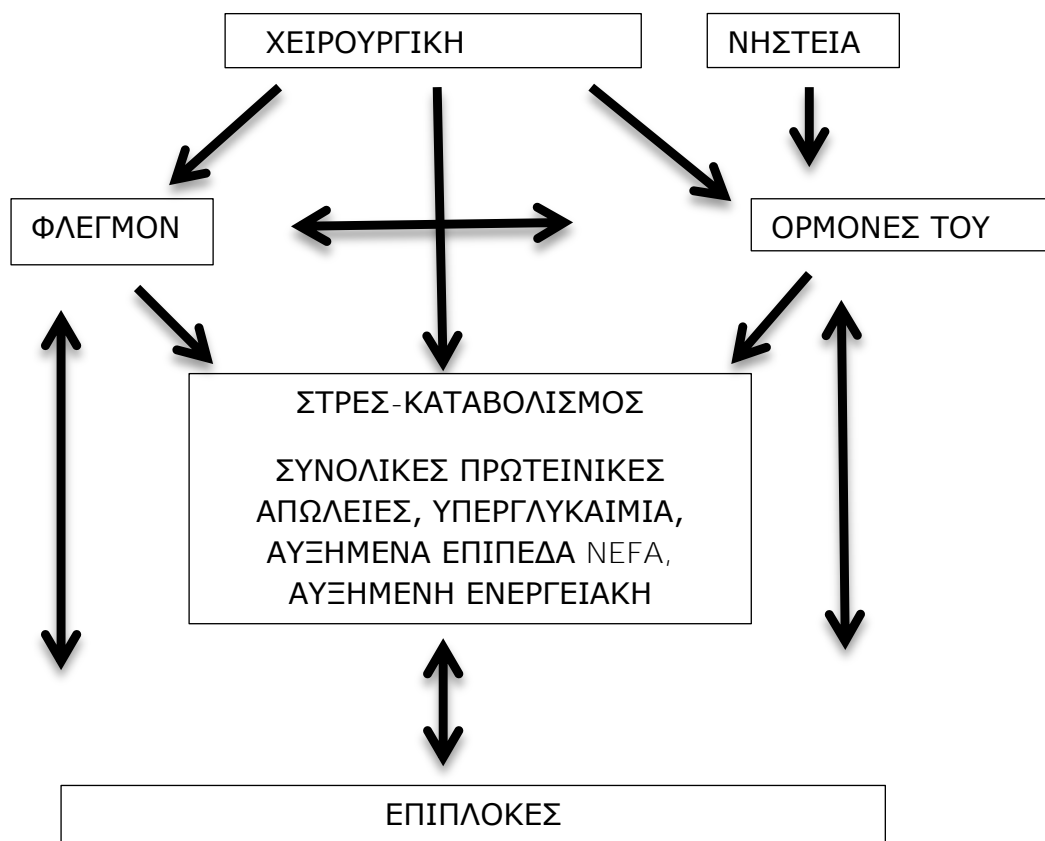
Κατά την αντιμετώπιση της καχεξίας το σχήμα που θα εφαρμοστεί πρέπει να στοχεύει στην βελτίωση της κατάστασης θρέψης και την αύξηση της άλιπης μάζας σώματος αλλά και στην βελτίωση της συνολικής λειτουργικής κατάστασης του ασθενούς (46).

4.2.2. Συστηματική Φλεγμονώδης απάντηση

Η συστηματική φλεγμονώδης απάντηση περιγράφει το σύνολο των φυσιολογικών αποκρίσεων (κυτταροκίνες) που διεγείρονται σε καταστάσεις stress, τραύματος ή και λοιμώξεων, με στόχο την καταπολέμηση αυτών. Σε ορισμένες περιπτώσεις όμως, μια υπέρμετρη προφλεγμονώδης απόκριση ή μια χρόνια χαμηλού βαθμού φλεγμονή μπορεί να επιδεινώσει την πρόγνωση και να οδηγήσει σε σοβαρούς κινδύνους για την υγεία (52).

Η χειρουργική επέμβαση μπορεί να χαρακτηριστεί ως τραυματισμός. Ένας τραυματισμός προκαλεί την έναρξη μιας φλεγμονώδης απάντησης η οποία με την σειρά της ενεργοποιεί την παραγωγή των κυτταροκινών και των πρωτεϊνών οξείας φάσης, ενώ παράλληλα απελευθερώνονται και οι ορμόνες του στρες. Το χειρουργικό στρες, μέσω των ορμονών που παράγονται επηρεάζει τον μεταβολικό ρυθμό με συνέπεια τον καταβολισμό. Ωστόσο, απομελέτες φαίνεται πως ακόμα και σε καταστάσεις όπου οι φλεγμονώδεις και οι ενδοκρινικές απαντήσεις είναι ελαχιστοποιημένες, παρατηρείται αλλαγή του μεταβολικού ρυθμού. Η κατάσταση αυτή δηλώνει την πιθανότητα ύπαρξης κι άλλων μηχανισμών που ευθύνονται για τον μεταβολικό ρυθμό μετεγχειρητικά.

Η πολυπλοκότητα της αλληλεπίδρασης μεταξύ των διαφόρων παραγόντων οι οποίοι εμπλέκονται στο στρες του τραύματος απεικονίζονται στο σχήμα 1.



Σχήμα 1 :: Σχηματική ανασκόπηση της αλληλουχίας των γεγονότων που λαμβάνουν χώρα κατά την απάντηση στο χειρουργικό τραύμα.

*NEFA: μη-απαραίτητα λιπαρά οξέα, RQ: αναπνευστικό πηλίκιο.

Όσον αφορά τον καρκίνο, μελέτες έχουν δείξει ότι τα μόρια και τα βιοχημικά μονοπάτια που εκτελούνται κατά τη συστηματική φλεγμονή αποτελούν σημαντικά στοιχεία για το μικρο-περιβάλλον του όγκου. Μάλιστα, σε κάποιους τύπους καρκίνου φαίνεται να προϋπήρχαν 'φλεγμονώδεις συνθήκες' πριν την κακοήθη μετατροπή των αρχικών κυττάρων ενώ σε άλλους τύπους η φλεγμονώδης απόκριση προάγεται από τον ίδιο τον όγκο με στόχο την υποβοήθηση της ανάπτυξής του. Και στις δυο περιπτώσεις, το μικρο-περιβάλλον που δημιουργείται βοηθά στον πολλαπλασιασμό και την επιβίωση των κακοήθων κυττάρων, προάγει την αγγειογένεση και μετάσταση ενώ ανατρέπει τις προσαρμοστικές αποκρίσεις του ανοσοποιητικού και μεταβάλλει τις αποκρίσεις σε ορμόνες και χημειοθεραπευτικούς παράγοντες (53).

Η χρόνια συστηματική φλεγμονώδης απάντηση σχετίζεται με την αυξανόμενη έκπτωση της διατροφικής και λειτουργικής κατάστασης σε καρκινικούς ασθενείς και την επακόλουθη δυσμενή έκβαση της νόσου τους (46). Για το λόγο αυτό η παρακολούθηση των δεικτών αυτών μέσω ειδικών προγνωστικών σκορ θα βοηθήσει όχι μόνο στην έγκαιρη πρόγνωση

αλλά και στον καλύτερο σχεδιασμό θεραπευτικών σχημάτων για την αντιμετώπιση της νόσου ή τουλάχιστον των συνεπειών της στην διατροφική και λειτουργική κατάσταση των ασθενών.

Το **Glasgow Prognostic Score (GPS)** αποτελεί ένα εκτενώς επικυρωμένο προγνωστικό σκορ το οποίο στηρίζεται σε στοιχεία συστηματικής φλεγμονής, επίπεδα C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (C-reactive protein - CRP) και αλβουμίνης (54), και χρησιμοποιείται για την κλινική αξιολόγηση ρουτίνας σε ογκολογικούς ασθενείς. Το συγκεκριμένο σκορ όχι μόνο εντοπίζει ασθενείς σε κίνδυνο αλλά βοηθά και στον προσδιορισμό του θεραπευτικού σχήματος (55). Πιο συγκεκριμένα, το GPS φαίνεται να προβλέπει την σταδιακή επιδείνωση της κατάστασης θρέψης του ασθενούς (56), βοηθά στον εντοπισμό των ογκολογικών ασθενών που πιθανό να αναπτύξουν ή ήδη εμφανίζουν καχεξία, που έχουν χαμηλή απόκριση στη θεραπεία ή και που εμφανίζουν μειωμένες πιθανότητες επιβίωσης (57). Βαθμονόμηση με βάση το σκορ με βάση το σχήμα 2.

Biochemical measurements	Score
CRP \leq 10 mg/L and albumin \geq 3.5 g/dL	0
CRP \leq 10 mg/L and albumin $<$ 3.5 g/dL	0
CRP $>$ 10 mg/L	1
CRP $>$ 10 mg/L and albumin $<$ 3.5 g/dL	2
CRP, C-reactive protein.	

Σχήμα 2 : Glasgow Prognostic Score (GPS)

4.3. ΕΡΓΑΛΕΙΑ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗΣ ΚΙ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΟΥ ΚΥΝΔΥΝΟΥ ΔΥΣΘΡΕΨΙΑΣ-ΥΠΟΣΙΤΙΣΜΟΥ

Στον Ελληνικό πληθυσμό έχουν γίνει ελάχιστες μελέτες αποτύπωσης της δυσθρεψίας. Ενδεικτικά, σε μελέτη 171 ασθενών με μεταστατικό καρκίνο πνεύμονα, βρέθηκε ότι το 46,2% ήταν σε κίνδυνο δυσθρεψίας και 26% ήταν ήδη δυσθρεπτικοί κατά τη διάγνωση του καρκίνου (58).

Λόγω της μεγάλης επίπτωσης της δυσθρεψίας αλλά και των επιπλοκών που επάγονται από την παρουσία της, διάφοροι οργανισμοί συστήνουν την ανίχνευση του διατροφικού κινδύνου σε όλους τους ογκολογικούς ασθενείς (58).

Η Αμερικανική Εταιρεία Εντερικής και Παρεντερικής Διατροφής (American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, ASPEN) ορίζει την ανίχνευση (screening) διατροφικού κινδύνου ως «μια διαδικασία αναγνώρισης του ατόμου που είναι σε κίνδυνο ή σε κατάσταση κακής θρέψης, με σκοπό να καθοριστεί αν είναι αναγκαία η λεπτομερής διατροφική αξιολόγηση». Η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Κλινικής Διατροφής και Μεταβολισμού (European Society of Clinical Nutrition and Metabolism, ESPEN) ορίζει την ανίχνευση ως «μια γρήγορη και απλή διαδικασία που πραγματοποιείται από το προσωπικό, κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο, ή από ιατρικές ομάδες στην κοινότητα», ενώ παρέχει και τον ακόλουθο

λεπτομερή ορισμό της έννοιας του διατροφικού κινδύνου: «Μεταβολές που σχετίζονται με βελτίωση ή επιδείνωση του κλινικού αποτελέσματος από νόσο ή χειρουργική επέμβαση, σύμφωνα με την πραγματική ή προβλεπόμενη διατροφική και μεταβολική κατάσταση».

Τέλος, η Αμερικανική Ακαδημία Διατροφής και Διαιτολογίας υιοθετεί έναν πιο ευρύ ορισμό της ανίχνευσης, ως «τη διαδικασία εντοπισμού των ασθενών, των πελατών ή των ομάδων που μπορεί να έχουν κάποια διατροφική διάγνωση και να ωφεληθούν από την αξιολόγηση της διατροφικής τους κατάστασης, καθώς και την παρέμβαση από διαιτολόγο». Η διαδικασία εντοπισμού συνίσταται να περιλαμβάνει σύντομες και απλές ερωτήσεις που έχουν επικυρωθεί ως προς την αξιοπιστία τους. Πιο συγκεκριμένα, στόχος της διαδικασίας αυτής είναι να αξιολογήσει κατά πόσο η διατροφική παρέμβαση μπορεί να επηρεάσει την έκβαση του ασθενή .(59).

Για την ανίχνευση του διατροφικού κινδύνου μπορούν να χρησιμοποιηθούν διάφορα εργαλεία όπως το Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA), το Mini Nutritional Assessment, το Malnutrition Screening Tool ή το Malnutrition Universal Screening Tool (MUST). Παράρτημα 1.

Ένα εργαλείο ανίχνευσης διατροφικού κινδύνου πρέπει να έχει κάποια χαρακτηριστικά, προκειμένου να είναι επιτυχημένο με βάση τα αποτελέσματα μελετών που έχουν γίνει πάνω στην εγκυρότητα των εργαλείων μέχρι σήμερα(60). Πιο συγκεκριμένα, πρέπει να είναι:

- εύκολο να συμπληρωθεί,
- κατανοητό τόσο από τους ασθενείς όσο και από τους ειδικούς,
- βασισμένο σε στοιχεία που συλλέγονται σε μόνιμη βάση,
- ευαίσθητο, ώστε να ανιχνεύει τον κίνδυνο,
- κατάλληλο για την κάθε ομάδα ασθενών που επιλέγεται,
- ενταγμένο στη διαδικασία διατροφικής φροντίδας,
- ελεγμένο για την επαναληψιμότητα και εγκυρότητα

Στα εργαλεία αυτά οι πληροφορίες που συλλέγονται εξαρτώνται από (58-59):

- ✓ το περιβάλλον (π.χ. νοσοκομείο, ιατρεία γενικών ιατρών, γηροκομεία κ.λπ.),
- ✓ τον πληθυσμό-στόχο (έγκυες, ηλικιωμένοι, ασθενείς με καρκίνο, όλοι οι ασθενείς που εισάγονται σε ένα νοσοκομείο, γενικός πληθυσμός),
- ✓ τους στόχους της ανίχνευσης.

Συνήθεις περιοχές ενδιαφέροντος των εργαλείων αυτών είναι οι ακόλουθες (58-59):

- απώλεια βάρους (π.χ. 5-10% τους προηγούμενους 1-3 μήνες),
- ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά
- μειωμένη πρόσληψη τροφής και απώλεια θρ. Συστατικών (π.χ. λόγω μειωμένης όρεξης ή προβλημάτων στην κατάποση, διαρροίας κλπ),
- αυξημένες ενεργειακές απαιτήσεις (π.χ. σήψη, τραύμα, πυρετός),

Ο συστηματικός έλεγχος για υποσιτισμό πρέπει να εφαρμόζεται σε άτομα που βρίσκονται σε κίνδυνο. Ο κίνδυνος υποσιτισμού και η σοβαρότητά του στους ογκολογικούς ασθενείς επηρεάζονται από τον τύπο του όγκου, το στάδιο της νόσου και την εφαρμοζόμενη αντινεοπλασματική θεραπεία. Υπάρχουν πολλά πολύτιμα εργαλεία που έχουν αναπτυχθεί, επικυρωθεί και χρησιμοποιούνται σήμερα ευρέως για την ανίχνευση του υποσιτισμού στην κλινική πράξη. Αυτά τα εργαλεία, σε συνδυασμό με ορισμένες ανθρωπομετρικές μετρήσεις, όπως ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) και οι εργαστηριακοί δείκτες διατροφής, όπως η αλβουμίνη και η προαλβουμίνη, μπορούν να βοηθήσουν στην καθοδήγηση προεγχειρητικών στρατηγικών για τη βελτίωση της διατροφής των ασθενών. Αν και η σημαντική απώλεια βάρους θεωρείται αξιόπιστος δείκτης, ο υποσιτισμός είναι πολύ πιο πολύπλοκος. Ακόμη και ασθενείς με υψηλό ΔΜΣ μπορεί να διατρέχουν σημαντικό κίνδυνο υποσιτισμού (61).

Ο δείκτης αξιολόγησης SGA απαιτεί φυσική εξέταση από έναν επαγγελματία, κάτι που το κάνει χρονοβόρο και καθόλου εύχρηστο. Ο SGA (PG-SGA) αναπτύχθηκε για τον πληθυσμό της ογκολογίας και περιλαμβάνει ερωτήσεις που πρέπει να συμπληρωθούν από τον ασθενή επιπλέον της φυσικής εξέτασης και έχει αποδειχθεί ότι εντοπίζει αποτελεσματικά τον υποσιτισμό (61). Πρόσφατα, το PG-SGA (aPG-SGA) βρέθηκε ότι είναι ένα αποτελεσματικό εργαλείο για τον εντοπισμό της καχεξίας του καρκίνου και την πρόβλεψη των αποτελεσμάτων συμπεριλαμβανομένου του κινδύνου για δυσανεξία στη χημειοθεραπεία και προσδόκιμο ζωής (62).

Τα MUST και NRS-2002 έχουν επικυρωθεί για χρήση σε νοσηλεύομενους ασθενείς με υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα για την πρόγνωση της μετεγχειρητικής νοσηρότητας (63). Το NRI απέτυχε να ανιχνεύσει χειρουργικούς ή ογκολογικούς ασθενείς με υψηλό κίνδυνο υποσιτισμού, αλλά βρέθηκε ότι είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας στην πρόβλεψη SSI μετά από PD (64).

Αυτή η έρευνα επέλεξε ένα επικυρωμένο εργαλείο που ήταν εύκολο και απλό στην παρακολούθηση ασθενών με διατροφικό κίνδυνο στην ογκολογία. Το MUST είναι ένα διεθνές εργαλείο αξιολόγησης που έχει δείξει τη δύναμή του για εφαρμογή σε ενήλικες ασθενείς σε όλες τις ρυθμίσεις της υγειονομικής περίθαλψης, συμπεριλαμβανομένης της ογκολογίας [65]. Το MUST είναι ένα εργαλείο διαλογής πέντε βημάτων για τον εντοπισμό ασθενών που κινδυνεύουν από υποσιτισμό ή υποθρεψία. Ορισμένες στρατηγικές μπορούν να υιοθετηθούν για τη βελτίωση της διατροφικής κατάστασης αυτών των ασθενών. Αυτές οι στρατηγικές περιλαμβάνουν τα προγράμματα εκπαίδευσης για τη διατροφή των ασθενών και τη χρήση διατροφικών συμπληρωμάτων από το στόμα, τα οποία μπορούν να επηρεάσουν σημαντικά τη διατροφική κατάσταση. Η τυπική θεραπεία υποσιτισμού στοχεύει στην επίτευξη βέλτιστης πρόσληψης πρωτεϊνών και ενέργειας, σύμφωνα με τις απαιτήσεις του ασθενούς, προκειμένου να μειωθούν οι επιπτώσεις του καταβολισμού και να ελαχιστοποιηθεί η απώλεια της πρωτεϊνικής μάζας του σώματος (66-68).

Η χρήση απώλειας βάρους $\geq 5\%$ κατά τη διάρκεια των 6 μηνών πριν από τη χειρουργική επέμβαση βρέθηκε να είναι εξίσου αξιόπιστη με αυτή των SGA, MUST και NRS-2002, ενώ ο BMI από μόνος του αποδείχθηκε ότι είναι αναξιόπιστο μέτρο υποσιτισμού (67). Η χρήση του

ΔΜΣ ως ενιαίου μέτρου για την εκτίμηση του κινδύνου υποσιτισμού σε ασθενείς με καρκίνο του παγκρέατος θα παραβλέψει το 21-24% των ασθενών που ταξινομήθηκαν ως υπέρβαροι ή παχύσαρκοι από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, καθώς ο υψηλός ΔΜΣ μπορεί να αντανάκλα την περίσσεια συγκεκριμένων θρεπτικών ουσιών ή τα θρεπτικά συστατικά σε λανθασμένες αναλογίες (68). Από μόνη της, η απώλεια βάρους $\geq 5\%$ πριν από την προηγούμενη περίοδο των τριών έως έξι μηνών σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο SSI και αυξημένη διάρκεια παραμονής.(72)

Από την ανάλυση της σύστασης σώματος, ο μυϊκός και λιπώδης ιστός θεωρούνται μέγιστης σημασίας καθώς οι μεταβολές αυτών φαίνεται να έχουν τον μεγαλύτερο αντίκτυπο στη νόσο. Από τη συλλογή ανθρωπομετρικών δεδομένων, ο ΔΜΣ δεν φαίνεται να σχετίζεται γενικότερα με την επιβίωση σε όλους τους τύπους καρκίνου. Αντιθέτως, η μέτρηση του λιπώδους ιστού φαίνεται να σχετίζεται με την πρόγνωση και επιβίωση ασθενών με καρκίνο (69).

4.3.1. ΕΡΓΑΛΕΙΟ MUST

Το εργαλείο ανίχνευσης δυατροφικού κινδύνου/ δυσθρεψίας MUST διαμορφώθηκε το 2003 από την Συμβουλευτική Ομάδα Δυσθρεψίας, μια επιτροπή που ανήκει στον Βρετανικό Σύλλογο Εντερικής και Παρεντερικής Διατροφής (BABEN). Ο σκοπός του συστήματος MUST είναι να ανιχνεύσει ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο υποσιτισμού ή υποσιτίζονται με βάση τη γνώση σχετικά με τη συσχέτιση μεταξύ της διαταραχής της διατροφικής κατάστασης, της σωματικής σύνθεσης και της σωματικής λειτουργίας (Σχήμα 2) (66-68). Πιο συγκεκριμένα, τρία ανεξάρτητα κριτήρια χρησιμοποιούνται από το MUST για τον προσδιορισμό του συνολικού κινδύνου για υποσιτισμό:

Α) Τρέχον βάρος με Δείκτη Μάζας Σώματος (BMI)

- Ο BMI δίνει μια γρήγορη ερμηνεία της χρόνιας πρωτεϊνικής κατάστασης με βάση το ύψος και το βάρος ενός ατόμου. Εάν δεν είναι εφικτό, πρέπει να χρησιμοποιηθούν άλλα κριτήρια για να δώσουν μια συνολική κλινική εντύπωση για τον κίνδυνο διατροφής.

Β) Ακούσια απώλεια βάρους.

- Η απρόβλεπτη απώλεια βάρους σε διάστημα 3-6 μηνών είναι ένας πιο οξύς παράγοντας κινδύνου για τον υποσιτισμό από τον BMI.

Γ) Οξεία επίδραση της νόσου που προκάλεσε μια φάση μηδενικού per os για > 5 ημέρες.

- Η οξεία ασθένεια μπορεί να επηρεάσει τον κίνδυνο υποσιτισμού. Εάν το άτομο προσβληθεί επί του παρόντος από οξεία παθοφυσιολογική ή ψυχολογική κατάσταση και δεν υπήρξε θρεπτική λήψη ή πιθανότητα μη πρόσληψης για περισσότερο από 5 ημέρες, είναι πιθανό να είναι σε θρεπτικό κίνδυνο. Τέτοιοι ασθενείς περιλαμβάνουν εκείνους που είναι σοβαρά άρρωστοι, αντιμετωπίζουν δυσκολίες κατάποσης (π.χ. μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο) ή τραυματισμούς στο κεφάλι ή υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση στο γαστρεντερικό σύστημα.

Αφού υπολογίσουμε τις τρεις αυτές παραμέτρους, προσθέτουμε το αποτέλεσμα των τριών αυτών αποτελεσμάτων A+B+Γ για να αξιολογίσουμε τον συνολικό κίνδυνο υποσιτισμού. Κάθε παράμετρος μπορεί να βαθμολογηθεί ως 0, 1 ή 2. Ο συνολικός κίνδυνος για υποσιτισμό ορίζεται ως χαμηλός (βαθμολογία = 0), μέσο (βαθμολογία = 1) ή υψηλό (βαθμολογία ≥ 2). Κάθε ένα από αυτά τα τρία κριτήρια μπορεί ανεξάρτητα να προβλέπει μια κλινική έκβαση, η οποία ποικίλλει από την κλινική κατάσταση, αλλά μαζί τα τρία κριτήρια είναι καλύτεροι προγνωστικοί παρά ο καθένας ξεχωριστά (68).

Τα βήματα σχετικά με την χρήση του εργαλείου MUST περιγράφονται στο παράρτημα 2.

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΟΙ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΘΡΕΨΗΣ-ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

4.4. ΑΛΒΟΥΜΙΝΗ ΟΡΟΥ ΩΣ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΣ ΔΕΙΚΤΗΣ

Η αλβουμίνη είναι πρωτεΐνη οξείας φάσης η οποία μειώνεται κατά τη διάρκεια περιόδων φλεγμονής και τραύματος . Είναι γνωστό από καιρό ότι η αλβουμίνη δεν αντανακλά την επάρκεια της πρόσληψης πρωτεΐνης ενός ασθενούς (70). Ωστόσο, η υποαλβουμιναιμία συνδέεται έντονα με κακές μετεγχειρητικές εκβάσεις, όπως η θνησιμότητα και η μόλυνση μετά από χειρουργική επέμβαση (71). Στους ενήλικες οι φυσιολογικές τιμές της αλβουμίνης ορού κυμαίνονται στα 3.5-5.0g/dl, ενώ επίπεδα <3.5g/dl χαρακτηρίζουν την υποαλβουμιναιμία

Μεταξύ των ασθενών που υποβλήθηκαν σε εκτομή για παγκρεατικό αδενοκαρκίνωμα (n=268), η προεγχειρητική υποαλβουμιναιμία (<4g/dL) συσχετίστηκε με αύξηση των μετεγχειρητικών επιπλοκών (40,3% έναντι 25,5%, P <0,05) (70)

Η σπουδαιότητα της αλβουμίνης είναι ουσιαστική, καθώς είναι υπεύθυνη για το 80% της κολλοειδωσμοτικής πίεσης του αίματος. Ο ρυθμός ανταλλαγής μεταξύ αίματος και εξωαγγειακού χώρου αποτελεί την αιτία των ποσοτικών μεταβολών της στο πλάσμα.

Η αλβουμίνη συμβάλλει στην διατήρηση της φυσιολογικής κολλοειδωσμοτικής πίεσης (ΚΩΠ)με αποτέλεσμα την διατήρηση της πνευμονικής και νεφρικής λειτουργίας, της ηλεκτρολυτικής ισορροπίας του σώματος , ενυδάτωσης των ιστών κ.ά. Επιπρόσθετα σε σοβαρά πάχοντες ασθενείς έχει ευεργετική αντιοξειδωτική δράση.

Στους καρκινοπαθείς ασθενείς η απόδομηση των πρωτεϊνών υπερβαίνει την σύνθεση τους, με συνέπεια την υποαλβουμιναιμία και την υπολευκωματαιμία.

Η σύνθεση της αλβουμίνης καθορίζεται από :

- α) την κατάσταση θρέψης των ασθενών
- β) την ενδαγγειακή και
- γ) την ορμονική ισορροπία του οργανισμού.

Σημαντικό να αναφερθεί πως οι τρεις αυτοί παράγοντες, επηρεάζονται κατά την διάρκεια χειρουργικών επεμβάσεων, ιδίως βαρειών ή και μετά από αυτές.

Βάση των ανωτέρω, γίνεται προφανές πως η αξιολόγηση της θρεπτικής κατάστασης των ασθενών με καρκίνο παγκρέατος προεγχειρητικά βασίζεται κυρίως στα επίπεδα αλβουμίνης ορού και σε μικρότερο βαθμό σε ανθρωπομετρικές παραμέτρους (όπως ο ΔΜΣ). Η κακή θρέψη και η φλεγμονή καταστρέφουν την σύνθεση αλβουμίνης, για το λόγο αυτό η υποαλβουμιναιμία αποτελεί αξιόπιστο δείκτη κακής θρέψης, κυρίως ηλικιωμένων, επηρεάζεται δε αρνητικά από την ύπαρξη τραύματος, εγχειρητικού στρες ή οξειών καταστάσεων, λοιμώξεων και αιμορραγίας (70-71). Χαμηλές τιμές αλβουμίνης έχουν καταγραφεί σε νοσηλεύομενους ασθενείς άνω των 75 ετών.

Ως προς την δράση της σχετικά με την συγκεκριμένη μελέτη, υπάρχουν αρκετά στοιχεία, που αποδεικνύουν πως η αλβουμίνη ορού έχει προστατευτικό ρόλο στην μετεγχειρητική νοσηρότητα και ίσως και της θνησιμότητας. Επιπρόσθετα, ιδιαίτερο ενδιαφέρον, σχετικά με το αντικείμενο μελέτης μας, παρουσιάζει η δράση της αλβουμίνης στις επουλωτικές επεξεργασίες των ιστών. Μια πρόσφατη δημοσίευση των Visschers και συν. (2008), μελέτησαν 135 ασθενείς που παρουσίασαν μετεγχειρητικά εντεοδερματικά συρίγγια, και ανέφεραν ισχυρή συχέτιση μεταξύ των προεγχειρητικών επιπέδων αλβουμίνης και της αυτόματης σύγκλεισης των συριγγίων. Πιο συγκεκριμένα, στους ασθενείς με επίπεδα προεγχειρητικής αλβουμίνης ορού >2.5 g/dL, τα συρίγγια συνεκλείσθησαν αυτόματα και με μηδενική θνησιμότητα. Δεν συνέβη όμως το ίδιο στους ασθενείς με προεγχειρητική τιμή αλβουμίνης < 2.5 g/dL, στους οποίους κατέστη άφευκτο το χειρουργείο με ουσιαστική όμως θνησιμότητα 32%.

Σε μία μελέτη των Arozullah και συν. Θέ'ρησαν την υποαλβουμιναιμία (αλβουμίνη <3.0 g/dL) ως ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη, πιθανής μετεγχειρητικής αναπνευστικής ανεπάρκειας (Respiratory Failure Risk Index, RFRI), σε χειρουργημένους ασθενείς.

Οι Chwals & Blackburn το 1986, θεώρησαν ότι καρκινοπαθείς ασθενείς, υπόψηφιοι για χειρουργική επέμβαση, με επίπεδα αλβουμίνης <3.0 g/dL ή απώλεια βάρους σώματος $>10-15\%$ εμφανίζουν ιδιαίτερο κίνδυνο μετεγχειρητικών λοιμώξεων και συνεπώς συνίσταται διατροφική παρέμβαση με πρωτεΐνη (1.2-1.5 gr/kg/d) είτε από του στόματος, είτε εντερικά-παρεντερικά. Τα επίπεδα αλβουμίνης ορού προεγχειρητικά είναι δυνατόν να υποδεικνύουν την βιολογική συμπεριφορά του καρκινώματος. Αυτό γίνεται εμφανές πιο ειδικά σε μια αναδρομική μελέτη που απέδειξαν ότι, χαμηλές προεγχειρητικές τιμές αλβουμίνης (<3.0 g/dL) υποδηλώνουν αυξημένη κακοήθεια και κακή πρόγνωση επιβίωσης ασθενών μετεγχειρητικά. Επίσης, χαμηλά επίπεδα αλβουμίνης προεγχειρητικά, δηλώνουν αυξημένη πιθανότητα μετεγχειρητικών ηπατικών μεταστάσεων. Ακόμη πιο πρόσφατη μελέτη των Sun και συν. το 2009 αναφέρει την προγνωστική αξία της υποαλβουμιναιμίας ως προς το CEA ορού σε ασθενείς με καρκίνο παχέος εντέρου. Μετεγενέστερα οι Anthony και συν.(2003), σε προοπτική μελέτη 105 ασθενών, οι οποίοι διαγνώστηκαν με καρκίνο του κόλου και υποβλήθηκαν σε κολεκτομή αναφέρουν στατιστικά σημαντική συσχέτιση της προεγχειρητικής υποαλβουμιναιμίας με μετεγχειρητικές επιπλοκές.

Πιο συγκεκριμένα με το αντικείμενο μελέτης μας, αφορά μια μελέτη των Su και συν, όπου κατά την αναδρομική αναζήτηση των αιτιών της μετεγχειρητικής νοσηρότητας και θνησιμότητας έπειτα από επέμβαση Whipple, φάνηκε ανεξάρτητη συμβολή των εξής (κατά σημασιολογική σειρά) παραγόντων : α) τιμή αλβουμίνης <3.0g/dL, β) ηλικία άνω των 65 ετών και γ) ύπαρξη θετικών αιμοκαλλιεργειών.

Με βάση αυτά τα δεδομένα πιστεύεται ότι, ασθενείς με διαταραχή της θρέψης και απώλεια 10% του συνολικού σωματικού βάρους ή με επίπεδο αλβουμίνης ορού < 2.5gr/dL, πρέπει απαραίτητα να υπάλλονται σε εντερική ή παρεντερική διατροφή 7-10 ημέρες προεγχειρητικά. Η διατροφική αυτή παρέμβαση αποδείχθηκε πως ελαττώνει την μετεγχειρητική νοσηρότητα και κυρίως την θνησιμότητα, μέχρι και κατά 17%.

4.5. C- ΑΝΤΙΔΡΩΣΑ ΠΡΩΤΕΪΝΗ ΩΣ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΣ ΔΕΙΚΤΗΣ

Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) ανήκει σε μια οικογένεια πρωτεϊνών οξείας φάσης, με ημίση ζωή 19 ωρών και συντίθεται στο ήπαρ. Ο ρόλος της είναι να συνδέεται με την φωσφοχολίνη με αποτέλεσμα να ενεργοποιείται το σύστημα συμπληρώματος μέσω του συμπλόκου C1q, ως απάντηση σε παράγοντες που απελευθερώνονται από τα μακροφάγα και τα λιποκύτταρα. Η συγκέντρωση της αυξάνει γρήγορα και κατά τουλάχιστον 25% κατά την διάρκεια μιας φλεγμονής. Όταν εντοπίζεται καταστροφή κυττάρων στον ιστό του σώματος, η CRP εκκρίνεται από το ήπαρ στο αίμα (73)

Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι η αύξηση της CRP προ της θεραπείας είναι σημαντικός προγνωστικός δείκτης σε ασθενείς με καρκίνο (74) Αν και διάφοροι παράγοντες έχουν προταθεί ως προγνωστικοί δείκτες σε ασθενείς με καρκίνο, οι μετρήσεις της CRP φαίνεται να είναι ένας γρήγορος, απλός και οικονομικά αποδοτικός προγνωστικός παράγοντας στην κλινική πράξη.

Η πρωτεΐνη CRP βρίσκεται σε ίχνη στο αίμα υγιή ατόμων, με συγκέντρωση έως 0.5 mg/dL. Μετά την έναρξη μιας αντίδρασης οξείας φάσης η συγκέντρωση της CRP στον ορό αυξάνεται απότομα και σε μεγάλο βαθμό. Η αύξηση των επιπέδων CRP ξεκινά μέσα σε 6 -12 ώρες και εντός 24 - 48 ωρών, παρατηρείται η μέγιστη τιμή. Όταν οι τιμές της ξεπερνούν τα 10 mg/dL σχετίζονται με σοβαρά αίτια, όπως μεγάλο τραύμα και σοβαρή λοίμωξη (σήψη). Η απόκριση της CRP ενδέχεται να είναι λιγότερο φανερή σε ασθενείς που πάσχουν από ηπατοπάθεια (73).

Συστήνεται καθημερινή μέτρηση της CRP, καθώς θεωρείται έγκυρος δείκτης για την ύφεση της φλεγμονής. Πιο συγκεκριμένα, όταν η τιμή της CRP μειώνεται κατά 25% ή και περισσότερο από την τιμή της προηγούμενης ημέρας, υποδηλώνει μια ύφεση της φλεγμονής, με προγνωστική αξία μεγαλύτερη από 96%. Οι αυξήσεις στις τιμές της CRP είναι μη ειδικές για πολλά νοσήματα και δε θα πρέπει να ερμηνεύονται χωρίς πλήρη κλινική διάγνωση. (75)

Η αυξημένη προεγχειρητική CRP έχει συσχετιστεί με μια χειρότερη πρόγνωση για διάφορους καρκίνους (76). Πιο συγκεκριμένα μια αυξημένη προεγχειρητικά τιμή CRP (>10 mg/L) είχαν σημαντικά μικρότερη επιβίωση (8.3 έναντι 18.2 μηνών, P <0.05) σε σύγκριση με ασθενείς με χαμηλότερα επίπεδα CRP (≤ 10 mg / L) . Είναι σαφές ότι η συστηματική φλεγμονή συνδέεται με την αυξημένη απώλεια βάρους, την μείωση της λειτουργικής ικανότητας, την μεγάλη μείωση της μυϊκής μάζας (απίσχνασις) και τη συνολική κακή πρόγνωση (77)

Το προγνωστικό σκορ της Glasgow (GPS) μετρά τόσο την αλβουμίνη όσο και την CRP. Έχει αποδειχθεί ότι είναι ένας αξιόπιστος προγνωστικός δείκτης για την επιβίωση σε διάφορους καρκίνους, ανεξάρτητα από το στάδιο του όγκου, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που υποβάλλονται σε παρηγορητική εκτομή για προχωρημένο καρκίνο του παγκρέατος(75-77). Το GPS μπορεί να είναι χρήσιμο για τον εντοπισμό ασθενών με υψηλό κίνδυνο υποσιτισμού.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

5.1. ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπος της παρούσας έρευνας ήταν να αξιολογήσει την κατάσταση θρέψης ασθενών που πάσχουν από καρκίνο παγκρέατος, προεγχειρητικά. Απώτερος στόχος της μελέτης αποτελεί ο εντοπισμός των δεικτών που πιο έγκαιρα και έγκυρα μπορούν να υποδείξουν την έναρξη της υποθρεψίας και κατά συνέπεια την καρκινική καχεξία, ώστε η θεραπευτική προσέγγιση, φαρμακευτική και διατροφική, να είναι όσο το δυνατόν πιο άμεση με αποτέλεσμα την καλύτερη αντάποκριση των ασθενών στο χειρουργείο και στην αποκατάσταση του, μειώνοντας την πιθανότητα νοσηρότητας και επιπλοκών.

5.2. ΔΕΙΓΜΑ ΜΕΛΕΤΗΣ

Ως δείγμα στην μελέτη συμμετείχαν 21 ενήλικες ασθενείς που νοσούν από καρκίνο παγκρέατος, οι οποίοι νοσηλεύονταν στην χειρουργική κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας με σκοπο να υποβληθούν σε χειρουργείο Whipple, σε διάστημα 2-3 ημερών.

Ως ομάδα ελέγχου (non-exposed group) χρησιμοποιήθηκαν 21 υγιής ενήλικες που δεν πάσχουν κάποιο είδος καρκίνου με βάση το ιατρικό ιστορικό τους. Η ομάδα ελέγχου δεν διέφερε με την ομάδα μελέτης ως προς το φύλο και τον μέσο όρο ηλικίας.

Κριτήρια Αποκλεισμού

Ως κριτήρια αποκλεισμού ήταν η χρήση συμπληρωμάτων διατροφής (πρωτεϊνών σκευασμάτων) και η συνύπαρξη άλλων παθήσεων που μπορεί να επηρεάσουν τις μετρήσεις.

Δεν εφαρμόστηκε κριτήριο αποκλεισμού ως προς την ηλικία, το φύλο και άλλους κοινωνικο-οικονομικούς παράγοντες των ασθενών.

5.3.ΜΕΘΕΔΟΛΟΓΙΑ

Η μελέτη που πραγματοποιήθηκε ήταν μελέτη παρατήρησης. Για το σύνολο των συμμετεχόντων, καταγράφηκε από τους θεράποντες ιατρούς αναλυτικό ατομικό ιστορικό (ημερομηνία αξιολόγησης, φύλο, ηλικία, ιατρικό ιστορικό, παρουσία ενεργής λοίμωξης, GPS) και ακολούθησε πλήρης ογκολογική αξιολόγηση (εντόπιση και στάδιο νόσου).

Από τις τακτικές εργαστηριακές αιματολογικές αναλύσεις, που εντάσσονται στον αιματολογικό έλεγχο ρουτίνας των ασθενών αυτών, καταγράφηκαν και αξιολογήθηκαν η αλβουμίνη ορού και η CRP χωριστά για ον κάθε ασθενή, προεγχειρητικά, διαφυλασσομένου πάντοτε του απορρήτου των προσωπικών δεδομένων των ασθενών.

Για την ανίχνευση, αξιολόγηση και σταδιοποίηση της υποθρεψίας χρησιμοποιήθηκε το διατροφικό εργαλείο MUST το οποίο είναι εύχρηστο, με μικρή συμμετοχή των ασθενών και ακόμη συστήνεται και απο το European Society of Clinical Nutrition and Metabolism (Babosa-Silva and Barros,2006).

Μέτρηση ανθρωπομετρικών δεικτών, όπως βάρος και ύψος είχε ως στόχο τον προσδιορισμό του Δείκτη Μάζας Σώματος και της %Απώλεια βάρους. Η μέτρηση του βάρους πραγματοποιήθηκε με ηλεκτρονικό ζυγό. Το βάρος καταγραφόταν στο πλησιέστερο 0,1kg. Ο Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) προέκυψε από το σωματικό βάρος διαιρεμένο με το ύψος στο τετράγωνο (kg/m²). Τα όρια για την κατηγοριοποίηση των ασθενών με βάση το ΔΜΣ που χρησιμοποιήθηκαν είναι τα διεθνή όρια που καθιέρωσε ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO). Το ύψος μετρήθηκε σε όλους τους ασθενείς με τον ίδιο τρόπο σε αναστημόμετρο.

Το σκορ κυμαίνεται από 0-3. Οι ασθενείς με σκορ 3 χαρακτηρίζονται σε υψηλού κινδύνου χρήζουν διατροφικής φροντίδας. Το εργαλείο MUST που χρησιμοποιήθηκε παρατίθεται σε παράρτημα στην ανάλογη ενότητα της εργασίας.

Για την υλοποίηση της μελέτης χρησιμοποιήθηκε ειδικό έντυπο , στο οποίο για κάθε ένα από τους ελεγχθέντες ασθενείς καταγράφηκαν τα εξής στοιχεία:

- Φύλο
- Ηλικία
- Απώλεια βάρους τον τελευταίο μήνα
- Ύψος
- ΔΜΣ [Kg / (Height in m)²]
- Αλβουμίνη ορού 2-3 μέρες πριν το προγραμματισμένο χειρουργείο
- CRP 2-3 μέρες πριν το προγραμματισμένο χειρουργείο

Για την εκτίμηση των προεγχειρητικών επιπέδων αλβουμίνης και CRP ορού χρησιμοποιήθηκαν οι εξής παράμετροι:

- Φυσιολογική αλβουμίνη ορού , 3.5-5.0 g/Dl
- Φυσιολογική τιμή CRP ορού, <10 mg/L
- Ενώ για την εκτίμηση της απώλειας βάρους, ποσοστό απώλειας >5% σε διάστημα ενός μήνα.

Τέλος, ζητήθηκε από τον κάθε ασθενή να υπογράψει ένα συγκαταθετικό σημείωμα ότι συμφωνεί να συμμετέχει στη μελέτη. Όλα τα ερωτηματολόγια συμπληρώθηκαν μέσω συζήτησης με τους ασθενείς, έτσι ώστε τα αποτελέσματα να είναι όσο το δυνατό ακριβή και σωστά.

5.4. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων και των πληροφοριών που συλλέχθηκαν έγινε μέσω του λογισμικού στατιστικής ανάλυσης SPSS με την χρήση επαγωγικής και περιγραφικής στατιστικής. Για την συσχέτιση μεταξύ χαρακτηριστικών των συμμετέχοντων εφαρμόστηκε ο κατάλληλος στατιστικός έλεγχος. Για όλες τις στατιστικές αναλύσεις εφαρμόστηκε ως κριτήριο στατιστικής σημαντικότητας $p < 0.05$. Ο έλεγχος της κανονικότητας της κατανομής των συνεχόμενων μεταβλητών έγινε με την δοκιμασία Kolmogorov-Smirnov. Η επιλογή του δείγματος , ήταν απλή τυχαία μέθοδος δειγματοληψία.

5.5. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

5.5.1. Βασικά Χαρακτηριστικά δείγματος

Το δείγμα περιελάμβανε 21 ασθενείς και είχε τα παρακάτω αριθμητικά βασικά χαρακτηριστικά. Παρουσιάζονται ως μέσες τιμές:

	Mean value	Minimum	Maximum
Age (years)	73,5	62	87
Weight (Kg)	57	49	68
BMI (kg/m ²)	27	14,8	29,4
Αλβουμίνη ορού (gr/dL)	3,3	1,8	5,2
CRP ορού (mg/L)	4,04	0,3	10,5

Πίνακας 1.

Αναλυτικά χαρακτηριστικά ως προς

1. Το Φύλο :

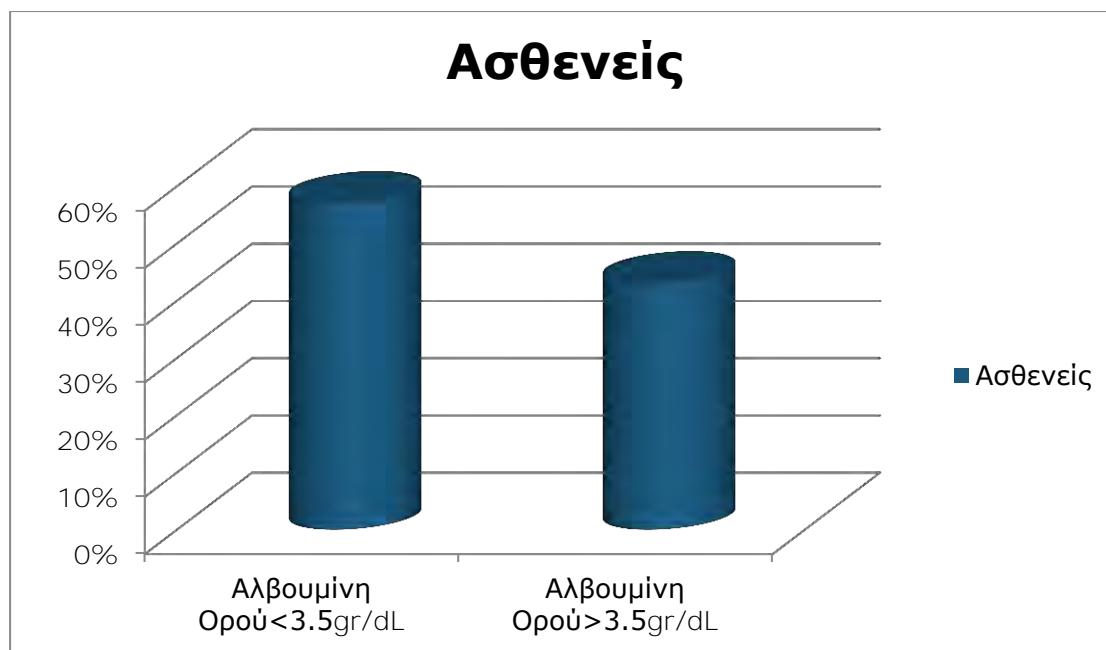
- Αριθμός αρσενικών :11
- Αριθμός θηλυκών: 10



Γράφημα 1.

2. Την υποαλβουμιναιμία :

- Το ποσοστό ασθενών με καρκίνο που έχουν υποαλβουμιναιμία δηλαδή το επίπεδο αλβουμίνης ορού να εμφανίζεται ≤ 3.5 g/dl με βάση τα δεδομένα βρίσκεται 57%. Γράφημα 2.



Γράφημα 2.

5.5.2. Συσχέτιση των επιπέδων αλβουμίνης μεταξύ ομάδα ελέγχου και ομάδα μελέτης

- Με βάση τα βιβλιογραφικά δεδομένα που υπάρχουν έως σήμερα, αποδεικνύεται πως τα επίπεδα αλβουμίνης ανιχνεύονται σε χαμηλά επίπεδα σε ογκολογικούς ασθενείς. Τα αποτελέσματα της μελέτης μας συμφωνούν με το πλήθος της βιβλιογραφίας και έδειξαν ότι όντως οι ασθενείς που έχουν καρκίνο του παγκρέατος διαφέρουν στατιστικά σημαντικά από τον υγιή πληθυσμό με τις μέσες τιμές της αλβουμίνης να βρίσκονται στα 3.3 g/dl και 4.19 g/dl αντίστοιχα. Πιο αναλυτικά τα αποτελέσματα στον πίνακα 2.

t value	Degrees of freedom	p-value	95% CI		Group Average (g/dl)	
			Lower	Upper	Cancer	Healthy
3.154	39	0.003**	-1.46	-0.32	3.30	4.19

Πίνακας 2. Αποτελέσματα t-test για ανεξάρτητα δείγματα

5.5.3. Απώλεια βάρους και συσχέτιση με χαμηλά επίπεδα αλβουμίνης.

- Για την διερεύνηση του ερωτήματος διενεργήθηκε έλεγχος t.test μεταξύ των ασθενών με καρκίνο του παγκρέατος που παρουσίαζαν μεγαλύτερη απώλεια βάρους από 5% τον τελευταίο μήνα και αυτούς που δεν παρουσίαζαν. Η απώλεια βάρους ελέγχθηκε ως προς τα επίπεδα της αλβουμίνης. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι όντως οι ασθενείς που έχουν καρκίνο του παγκρέατος και χαμηλά επίπεδα αλβουμίνης διαφέρουν στατιστικά σημαντικά από τους ασθενείς με κανονικές τιμές αλβουμίνης ως προς το ποσοστό απώλειας βάρους. Οι μέσες τιμές της αλβουμίνης υπολογίστηκαν στα 3.06g/dl και 4.74g/dl αντίστοιχα. Πίνακας 3, πίνακας 4, γράφημα 3 και 4.

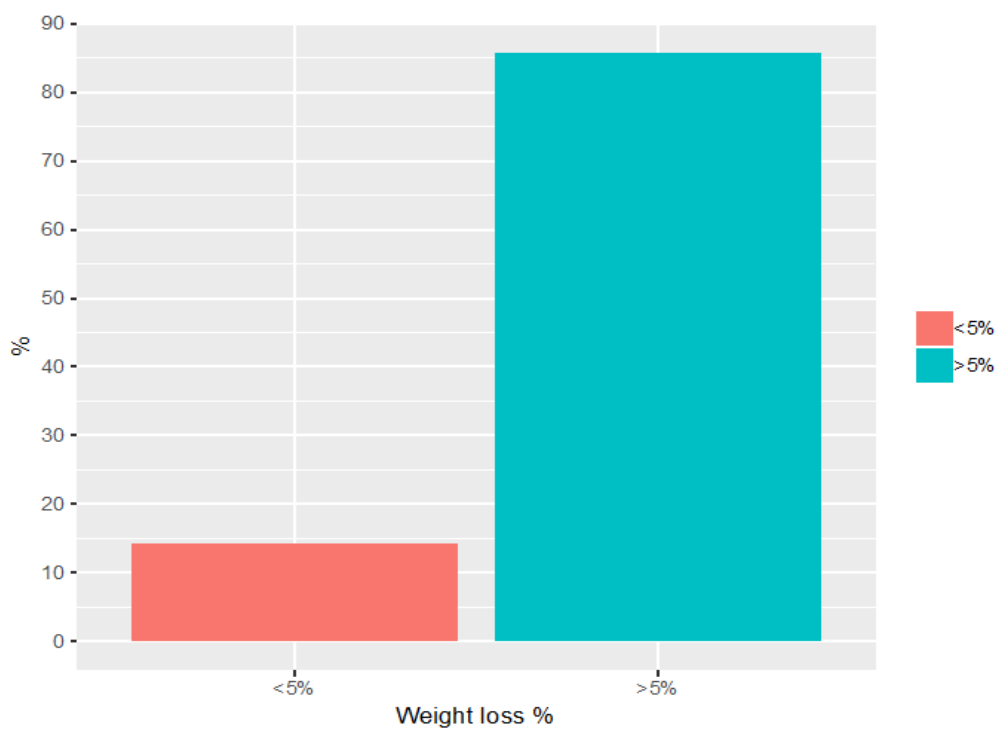
t value	Degrees of freedom	p-value	95% CI		Group Average (g/dl)	
			Lower	Upper	Low	Normal
-5.546	39	0.002**	-2.46	-0.89	3.06	4.74

Πίνακας 3.

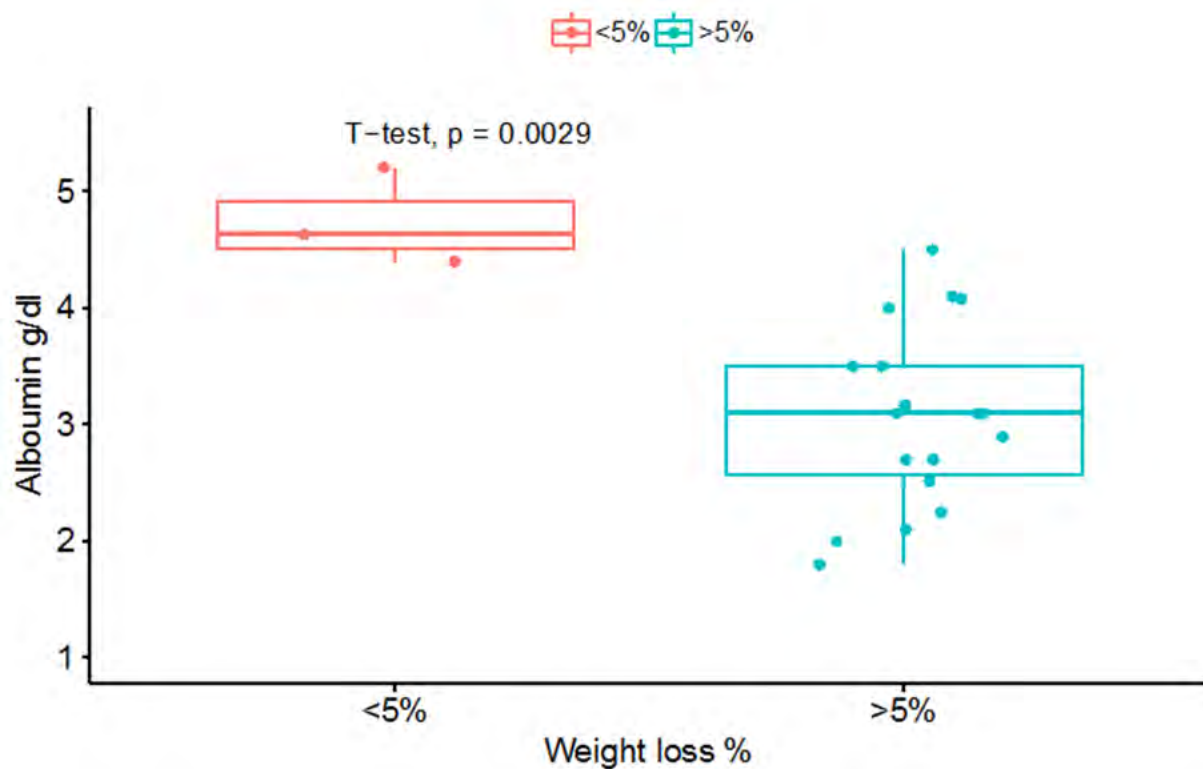
Απώλεια Βάρους	Συχνότητα	Ποσοστό	Αθροιστικό ποσοστό
> 5%	18	85.7	85.7
< 5%	3	14.3	100.0
Σύνολο	21	100.0	

Πίνακας 4.

Συχνότητα κατανομής



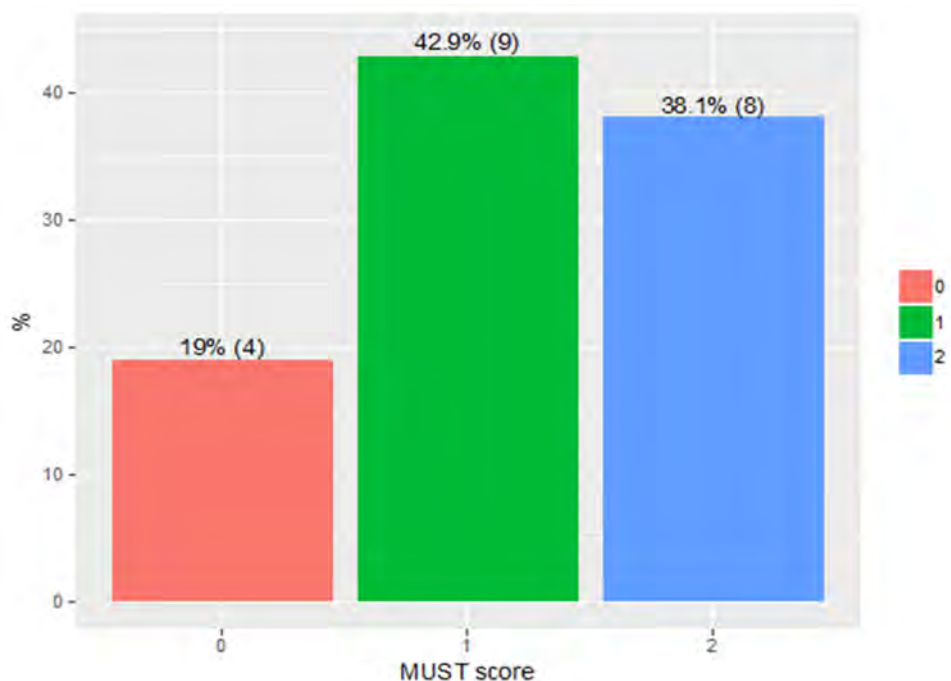
Γράφημα 3. Επι τις εκατό των ασθενών με απώλεια βάρους >5% τον τελευταίο μήνα



Γράφημα 4. Συσχέτιση απώλειας βάρους με επίπεδα αλβουμίνης.

5.5.4. Αποτελέσματα κατάστασης θρέψης με βάση το σκορ που προέκυψε με την χρήση του εργαλείου MUST. Γράφημα 5.

Γράφημα 5. Σκορ MUST / πλήθος ασθενών

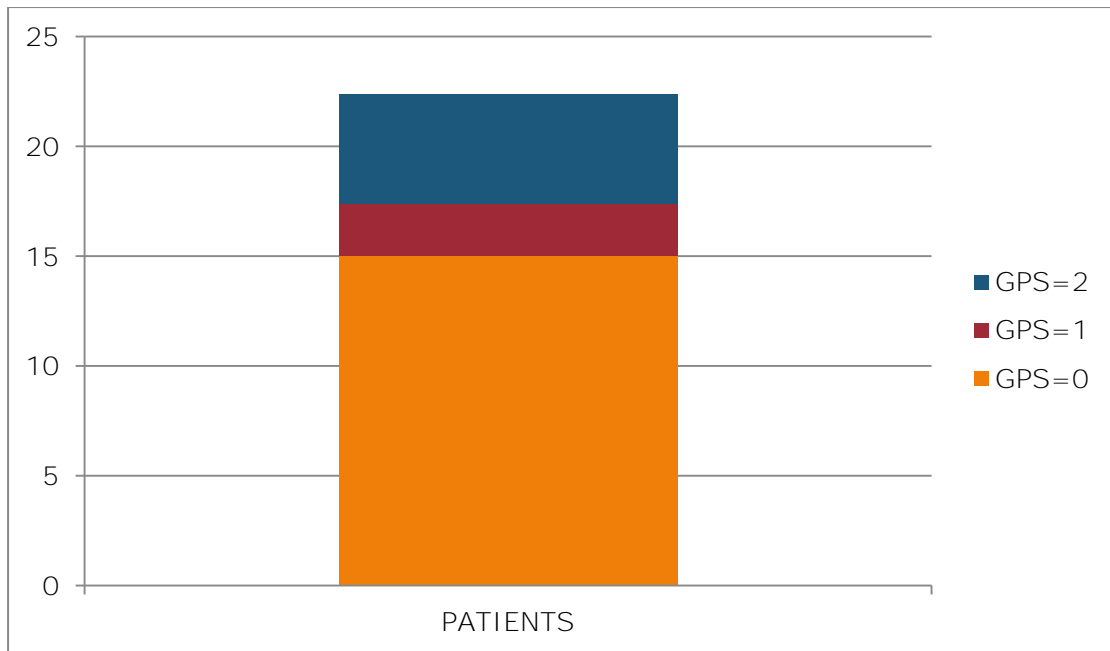


5.5.5. Αποτελέσματα αξιολόγησης ασθενών με βάση το Glasgow Prognostic Score (GPS). Πίνακας 5.

Biochemical measurements	Score
CRP \leq 10 mg/L and albumin \geq 3.5 g/dL	0
CRP \leq 10 mg/L and albumin <3.5 g/dL	0
CRP >10 mg/L	1
CRP >10 mg/L and albumin <3.5 g/dL	2
CRP, C-reactive protein.	

Πίνακας 5.Σύστημα βαθμονόμησης GPS.

- Το 28.6% των ασθενών του παρακάτω πίνακα παρουσιάζει αυξημένο κίνδυνο με βάση το GPS score. Πιο συγκεκριμένα 5 ασθενείς είχαν score 2, 1 ασθενής είχε score 1 και 15 ασθενείς είχαν score 0. Παρουσιάζονται στο διάγραμμα



ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

Η δυσθρεψία με τη μορφή του υποσιτισμού, είναι πολύ συχνή στους ογκολογικούς ασθενείς και προκαλεί μετρήσιμα αποτελέσματα τόσο στη δομή του σώματος και των ιστών, όσο και στην μετεγχειρητική περίοδο αποκατάστασης των ασθενών. Μια κακή κατάσταση θρέψης προεγχειρητικά αποτελεί καθοριστικό παράγοντα για μετεγχειρητικές επιπλοκές. Παρ'όλα αυτά η αντικειμενική αξιολόγηση της κατάστασης θρέψης των ασθενών κατά την περιεγχειρητική περίοδο δεν έχει καθιερωθεί στην κλινική πράξη ενώ επί του παρόντος υπάρχει περιορισμένος αριθμός σχετικών μελετών ,ειδικά όσον αφορά τον καρκίνο παγκρέατος καθώς η πρόγνωση της νόσου είναι φτωχή και συνήθως καθυστερημένη με αποτέλεσμα το δείγμα της μελέτης να είναι μικρό σε πληθυσμό.

Στην παρούσα μελέτη, πραγματοποιήθηκε εκτίμηση και καταγραφή της θρεπτικής κατάστασης 21 ασθενών με καρκίνο παγκρέατος, που έχει προγραμματιστεί να υποβληθούν σε χειρουργείο Whipple.

Το σύνολο των ασθενών που μελετήθηκαν εντάσσεται ηλικιακά στον γηριατρικό πληθυσμό με μέση ηλικία 73,5 έτη.

Αναλύοντας τα αποτελέσματα των στατιστικών αναλύσεων της μελέτης μας, συνολικά φαίνεται πως ο παγκρεατικός καρκίνος επηρεάζει στατιστικά σημαντικά το σωματικό βάρος

των ασθενών και αντίστοιχα όπως είναι αναμενόμενο και τον BMI (kg/m²) (p<0.05) ενώ παράλληλα παρατηρείται υποαλβουμιναιμία στο μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών και γενικά χαμηλά επίπεδα αλβουμίνης ορού σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Αυτά τα στοιχεία επαληθεύουν την πλειοψηφία των μελετών που σχετίζονται με τον καρκίνο παγκρέατος και την κατάσταση θρέψης.

Επιπρόσθετα παρατηρήθηκε συσχέτιση της απώλειας βάρους με τα επίπεδα αλβουμίνης μεταξύ των ασθενών και φάνηκε πως οι ασθενείς που είχαν χαμηλότερα επίπεδα αλβουμίνης είχαν και μεγαλύτερη απώλεια βάρους. Αυτό μπορεί να θεωρηθεί λογικό εφόσον ο καρκίνος του παγκρέατος επηρεάζει την βιοδιαθεσιμότητα των θρεπτικών συστατικών μέσω της τροφής παράλληλα με μια φτωχή σε θρ.συστατικά διατροφή οδηγεί σε χαμηλή πρόσληψη πρωτεΐνης, άρα απώλεια άλιπης μάζας, κατά συνέπεια μεγάλη απώλεια βάρους. Στην μελέτη μας φάνηκε πως το 85% των ασθενών είχαν απώλεια >5% του συνολικού σωματικού βάρους σε διαστημα ενός μήνα.

Αξιοσημειώτη είναι η αξιολόγηση θρέψης με βάση το διατροφικό εργαλείο MUST, με βάση το οποίο φάνηκε πως το ο μεγαλύτερος αριθμός των ασθενών βαθμολογείται με βάση την κλίμακα , με 1 (n=9) και 2 (n=8). Αυτό το πόρισμα αποδεικνύει τον αυξημένο κίνδυνο δυσθρεψίας που διατρέχουν οι ασθενείς με παγκρεατικό καρκίνο κάτι που μπορεί να οδηγήσει σε καρκινική καχεξία παράλληλα με τις επιπτώσεις που έχουμε προαναφέρει.

Τέλος μελετήθηκε κι ο προγνωστικός δείκτης συστημικής φλεγμονής CRP, και διαπιστώθηκε πως το 23,8% των ασθενών είχαν >10mg/L CRP αλλά το 28,6% παρουσιάζει αυξημένο κίνδυνο με βάση το πρωτόκολλο GPS, το οποίο έχουμε αναλύσει σε προηγούμενη ενότητα. Η μικρή αλλά όχι αμελητέα παρουσία αυξημένης CRP πιθανολογούμε πως οφείλεται στο μικρό δείγμα μελέτης.

Επι του συνόλου, συμπαίρνουμε πως, την μεγαλύτερη επίπτωση με βάση τα κριτήρια που επιλέξαμε την είχαν οι ασθενείς στο σωματικό βάρος, μετά στην αλβουμίνη ορού και έπειτα στην CRP. Αυτό εξηγεί και την αυξημένο σκόρ στο MUST καθ'ότι ως κριτήρια έχει το σωματικό βάρος και το BMI, που του αυξάνουν το τελικό σκορ στον συγκεκριμένο πληθυσμό μελέτης.

Με βάση τα ανωτέρω στοιχεία καταλήγουμε στο συμπέρασμα πως οι ασθενείς βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο σχετικά με την θρεπτική τους κατάσταση προεγχειρητικά και χρήζουν διατροφικής παρακολούθησης από εξειδικευμένη ομάδα θρέψης. Τα παραπάνω φυσικά απαιτούν και μια ολοκληρωμένη και συνεχή συνεργασία μεταξύ των ειδικών υγείας με σκοπό την δημιουργία μιας ομάδας θρέψης κατάλληλη να αξιολογεί και να παρεμβαίνει όπου χρειάζεται.Επομένως, γίνεται αντιληπτό ότι ο ρόλος του διαιτολόγου-διατροφολόγου είναι αναμφισβήτητα σημαντικός και θα πρέπει η διατροφική αξιολόγηση και παρέμβαση να αποτελεί αναπόσπαστο κομμάτι της συνολικής θεραπευτικής αντιμετώπισης των ασθενών.

Πολύ σημαντική και χρήσιμη έχει φανεί από πολλές μελέτες πως είναι η συμβολη των ειδικών σκευασμάτων διατροφής σε αυτό το στάδιο των ασθενών για την άμεση ανταπόκριση και βελτιώση των δεικτών και της θρέψης τους, λίγες μέρες πριν υποβληθούν σε βαριά χειρουργική διαδικασία όπως αυτή του Whipple.

Εν κατακλείδι, χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή στην επιλογή της κατάλληλης μεθόδου αξιολόγησης της κατάστασης θρέψης, και η τεκμηρίωση για το ποια από ατές τις μεθόδους

μπορεί να αξιολογήσει ακριβέστερα την διατροφική κατάσταση των ασθενών και να λειτουργήσει ως ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης μετεγχειρητικών επιπλοκών.

Επιπρόσθετα, σχεδιασμός μελετών με στόχο να διερευνηθεί η επίδραση, της υποστήριξης θρέψης, η μεταβολή των θρεπτικών δεικτών μετεγχειρητικά με σκοπό την βέλτιστη αποκατάσταση και την αυξημένη επιβίωση, προβλέπεται να δώσει αξιόλογα αποτελέσματα στο μέλλον.

ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΗ ΕΡΕΥΝΑ

Προτείνεται σε μελλοντικές μελέτες να αποφύγουν τους παραπάνω περιορισμούς και να διερευνήσουν σε μεγαλύτερο βαθμό τη χρησιμότητα εργαλείων διατροφικής αξιολόγησης και ποιότητας ζωής των ογκολογικών ασθενών με βιοχημικούς δείκτες. Επίσης προτείνεται σε μελλοντικές μελέτες να συμπεριλάβουν μετρήσεις σύστασης σώματος με διάφορες μεθόδους για την καλύτερη εκτίμηση των ασθενών. Τέλος προτείνεται η καταγραφή και αξιολόγηση της κατάστασης θρέψης στους ίδιους ασθενείς αφού υποβληθούν σε χειρουργείο Whipple για την ολοκληρωμένη ανάλυση και περιγραφή των μεταβολών που παρουσιάζονται μετεγχειρητικά με σκοπό την βέλτιστη διαχείριση προεγχειρητικά. Αξιοσημείωτο είναι πως ο αριθμός των μελετών σχετικά με τις μεταβολές διατροφικών δεικτών προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά είναι αρκετά περιορισμένος.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΕΙΑ

1. Whipple AO. The rationale of radical surgery for cancer of the pancreas and ampullary region. *Ann Surg* 1941;114:612-5.
2. Cameron JL, Riall TS, Coleman J, et al. One thousand consecutive pancreaticoduodenectomies. *Ann Surg* 2006;244:10-5.
3. Ansoerge C, Lindström P, Strömmer L, et al. Assessing surgical quality: comparison of general and procedurespecific morbidity estimation models for the risk adjustment of pancreaticoduodenectomy outcomes. *World Surg* 2014;38:2412-21
4. Afaneh C, O'Mahoney P, Giambrone G, et al. Mo1617 Population-Based Trends of Pancreaticoduodenectomy: Temporal and Age-Related Outcomes. *Gastroenterology* 2014;146:S-1067.
5. House MG, Fong Y, Arnaoutakis DJ, et al. Preoperative predictors for complications after pancreaticoduodenectomy: impact of BMI and body fat distribution. *J Gastrointest Surg* 2008;12:270-8.
6. La Torre M, Ziparo V, Nigri G, et al. Malnutrition and Pancreatic Surgery: Prevalence and Outcomes. *J Surg Oncol* 2013;107:702-8.
7. Kanda M, Fujii T, Kodera Y, et al. Nutritional predictors of postoperative outcome in pancreatic cancer. *Br J Surg* 2011;98:268-74.

8. Studley HO. Percentage of weight loss: a basic indicator of surgical risk in patients with chronic peptic ulcer. 1936. *Nutr Hosp* 2001;16:141-3; discussion 140-1.
9. Kamisawa T, Wood LD, Itoi T, Takaori K. Pancreatic cancer. *Lancet*. 2016;388(10039):73-85.
10. Barone E, Corrado A, Gemignani F, Landi S. Environmental risk factors for pancreatic cancer:an update. *Arch Toxicol*. 2016;90(11):2617-42.
11. Amundadottir LT. Pancreatic Cancer Genetics. *Int J Biol Sci*. 2016; 12(3):314-25
12. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013.
13. Vincent A, Herman J, Schulick R, Hruban RH, Goggins M, Pancreatic cancer. *Lancet*, 2011. 378(9791): p. 607-20
14. Norway CRo. Cancer in Norway 2010 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. 2012 [26.05.13]; Available from: http://www.kreftregisteret.no/Global/Cancer_in_Norway/CIN_2010_with_Special_Issue_clustering_of_cancer_web.pdf
15. Fidler IJ, Metastasis: quantitative analysis of distribution and fate of tumor embolilabeled with 125 I-5-iodo-2'-deoxyuridine. *J Natl Cancer Inst*, 1970. 45(4): p. 773-82
16. Sugihara E, Saya H, Complexity of cancer stem cells. *International journal of cancer*. *Journal international du cancer*, 2013. 132(6): p. 1249-59
17. Penchev VR, Rasheed ZA, Maitra A, Matsui W, Heterogeneity and targeting of pancreatic cancer stem cells. *Clin Cancer Res*, 2012. 18(16): p. 4277-84
18. Amico EC, Alves Jr, Complications of pancreatectomy, *Bras Cir Dig* 2013;26(3):213-218
19. Bassi C, Dervenis C, Butturini, Fingerhut a, et al. International Study Group on Pancreatic Fistula Definition. Postoperative pancreatic fistula: an international study group definition. *Surgery* 2005; 138 (1):8-13
20. Buxbaum JL, Eloubeidi MA, 2010 Molecular and clinical markers of pancreas cancer, *JOP*; 11(6):536-44
21. Cancer Fact Sheet No297, WHO, February 2014.
22. Ghaneh P, Costello E, Neoptolemos JP: Biology and management of pancreatic cancer. *Gut*. 2007;56:1134-1152
23. Li D, Xie K, Wolff R, Abbruzzese JL, Pancreatic cancer. *Lancet*, 2004. 363(9414): p. 1049-57
24. Hidalgo M, Pancreatic cancer, in *N Engl J Med*. 2010: United States. p. 1605-17

25. Edge SB, Compton CC, The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol*, 2010. 17(6): p. 1471-4
26. Tjensvoll K, Nordgard O, Smaaland R, Circulating tumor cells in pancreatic cancer patients: Methods of detection and clinical implications. *International journal of cancer. Journal international du cancer*, 2013
27. Jones L, Russell C, Mosca F, et al. Standard Kausch-Whipple pancreatoduodenectomy. *Dig Surg* 1999; 16(4):297-304.
28. **Ansorge C, Lindström P, Strömmer L, et al. Assessing surgical quality: comparison of general and procedurespecific morbidity estimation models for the risk adjustment of pancreaticoduodenectomy outcomes.** *World J Surg* 2014; 38:2412-21
29. **Afaneh C, O'Mahoney P, Giambrone G, et al. Mo1617 Population-Based Trends of Pancreaticoduodenectomy: Temporal and Age-Related Outcomes.** *Gastroenterology* 2014; 146:S-1067.
30. House MG, Fong Y, Arnaoutakis DJ, et al. Preoperative predictors for complications after pancreaticoduodenectomy: impact of BMI and body fat distribution. *J Gastrointest Surg* 2008; 12: 270-8.
31. Greenblatt DY, Kelly KJ, Rajamanickam V, et al. Preoperative factors predict perioperative morbidity and mortality after pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg Oncol* 2011; 18:2126-35.
32. Sierzega M, Niekowal B, Kulig J, et al. Nutritional status affects the rate of pancreatic fistula after distal pancreatectomy: a multivariate analyses of 132 patients. *J Am Coll Surg* 2007; 205: 52-9.
33. Schnelldorfer T, Mauldin PD, Lewin DN, et al. Distal pancreatectomy for chronic pancreatitis: risk factors for postoperative pancreatic fistula. *J Gastrointest Surg* 2007; 11:991-7
34. **Mourão F, Amado D, Ravasco P, et al. Nutritional risk and status assessment in surgical patients: A challenge amidst plenty.** *Nutr Hosp* 2004; 19: 83-8. 12. Afaneh C, Rich B, Aull MJ, et al. Pancreas transplantation considering the spectrum of body mass indices. *Clin Transplant* 2011; 25: E520-9
35. Ahmad SA, Edwards MJ, Sutton JM, et al. Factors influencing readmission after pancreaticoduodenectomy: a multi-institutional study of 1302 patients. *Ann Surg* 2012; 256: 529-37
36. La Torre M, Ziparo V, Nigri G, et al. Malnutrition and Pancreatic Surgery: Prevalence and Outcomes. *J Surg Oncol* 2013; 107: 702-8.
37. Bassi C, Dervenis C, Butturini G, Fingerhut A, Yeo C, Izbicki J, et al. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery*. 2005; 138(1): 8-13
38. Matthews JB. Prevention, evaluation, and treatment of leaks after pancreatic surgery. *J Gastrointest Surg*. 2011; 15(8): 1327-8

39. Davidson W, Ash S, Capra S, Bauer J. Weight stabilisation is associated with improved survival duration and quality of life in unresectable pancreatic cancer. *Clin Nutr.* 2004; 23:239–247. [PubMed: 15030964]
40. Uomo G, Gallucci F, Rabitti PG. Anorexia-cachexia syndrome in pancreatic cancer: recent development in research and management. *Jop.* 2006; 7:157–162. [PubMed: 16525199]
41. Nitenberg G, Raynard B. Nutritional support of the cancer patient: issues and dilemmas. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2000; 34:137–168. [PubMed: 10838261]
42. Gupta R, Ihmaidat H. Nutritional effects of oesophageal, gastric and pancreatic carcinoma. *Eur J Surg Oncol.* 2003; 29:634–643. [PubMed: 14511609]
43. Sobotka L. *Basics in clinical nutrition.* 4th ed. Galen; 2012.
44. Soeters PB, Reijven PL, van Bokhorst-de van der Schueren MA, et al. A rational approach to nutritional assessment. *Clin Nutr* 2008; 27: 706-716.
45. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol* 2011; 12: 489-495.
46. Fearon KC. The Sir David Cuthbertson Medal Lecture 1991. The mechanisms and treatment of weight loss in cancer. *Proc Nutr Soc* 1992;51:251-65.
47. Fearon KCH, Glass DJ and Guttridge DC. Cancer Cachexia: Mediators, Signaling, and Metabolic Pathways. *Cell Metabolism* , 2012; 16 (2): 153 - 166.
48. Falconer JS, Fearon KCH, Plester CE, Ross JA and Carter DC. Cytokines, the acute-phase response, and resting energy expenditure in cachectic patients with pancreatic cancer. *Ann. Surg* 1994; 219:325-331.
49. Strasser F, Binswanger J, Cerny T, Kesselring A. Fighting a losing battle: eating-related distress of men with advanced cancer and their female partners. A mixed-methods study. *Palliat Med.* 2007; 21:129-37.
50. Raison CL, Miller AH. Depression in cancer: new developments regarding diagnosis and treatment. *Biol Psychiatry* 2003; 54:283-94.
51. Nystrom PE. The systemic inflammatory response syndrome: definitions and aetiology. *J Antimicrob Chemother* 1998; 41(A): 1-7.
52. Mantovani A, Allavena P, Sica A and Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature* 2008; 454, 436-444.
53. Al Murri AM, Bartlett JM, Canney PA, Doughty JC, Wilson C, McMillan DC. Evaluation of an inflammation-based prognostic score (GPS) in patients with metastatic breast cancer. *Br J Cancer.* 2006; 94(2): 227-30.

54. McMillan DC, The systemic inflammation-based Glasgow Prognostic Score: a decade of experience in patients with cancer. *Cancer Treat Rev* 2013; 39(5): 534-40
55. **McMillan DC, Watson WS, O’Gorman P, Preston T, Scott HR, McArdle CS.** Albumin concentrations are primarily determined by the body cell mass and the systemic inflammatory response in cancer patients with weight loss. *Nutr Cancer* 2001; 39: 210-213.
56. McMillan DC. Systemic inflammation, nutritional status and survival in patients with cancer. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care* 2009; 12(3): 223-226.
57. American Dietetic Association (ADA). Identifying patients at risk: ADA's definitions for nutrition screening and nutrition assessment. Council on Practice (COP) Quality Management Committee. *J Am Diet Assoc* 94(8): 838-839.
58. Huhmann MB, Cunningham RS. Importance of nutritional screening in treatment of cancer-related weight loss. *Lancet Oncol* 2005; 6(5): 334-343.
59. August DA, Huhmann, MB. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) Board of Directions. ASPEN clinical guidelines: nutrition support therapy during adult anticancer treatment and in hematopoietic cell transplantation. *J Parenter and Enteral Nutr.* 2009; 33: 472-500.
60. Hutton JL, Baracos VE, Wismer WV. Chemosensory dysfunction is a primary factor in the evolution of declining nutritional status and quality of life in patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage.* 2007; 33: 156-65
61. Campbell WW, Johnson CA, McCabe GP, Carnell NS. Dietary protein requirements of younger and older adults. *Am J Clin Nutr.* 2008; 88: 1322-9
62. Faramarzi E, Mahdavi R, Mohammad-Zadeh M, et al. Validation of nutritional risk index method against patientgenerated subjective global assessment in screening malnutrition in colorectal cancer patients. *Chin J Cancer Res* 2013; 25: 544-8.
63. Almeida AI, Correia M, Camila M, et al. Nutritional risk screening in surgery: Valid, feasible, easy! *Clin Nutr* 2012; 31: 206-11
64. Elia M. Screening for malnutrition: A multidisciplinary responsibility. Development and Use of the Malnutrition Universal Screening Tool ('MUST') for Adults. **Redditch: BAPEN; 2003**
65. Stratton RJ, Hackston A, Longmore D, Dixon R, Price S, Stroud M, et al. Malnutrition in hospital outpatients and inpatients: prevalence, concurrent validity and ease of use of the 'malnutrition universal screening tool' ('MUST') for adults. *Br J Nutr.* 2004; 92: 799-808.

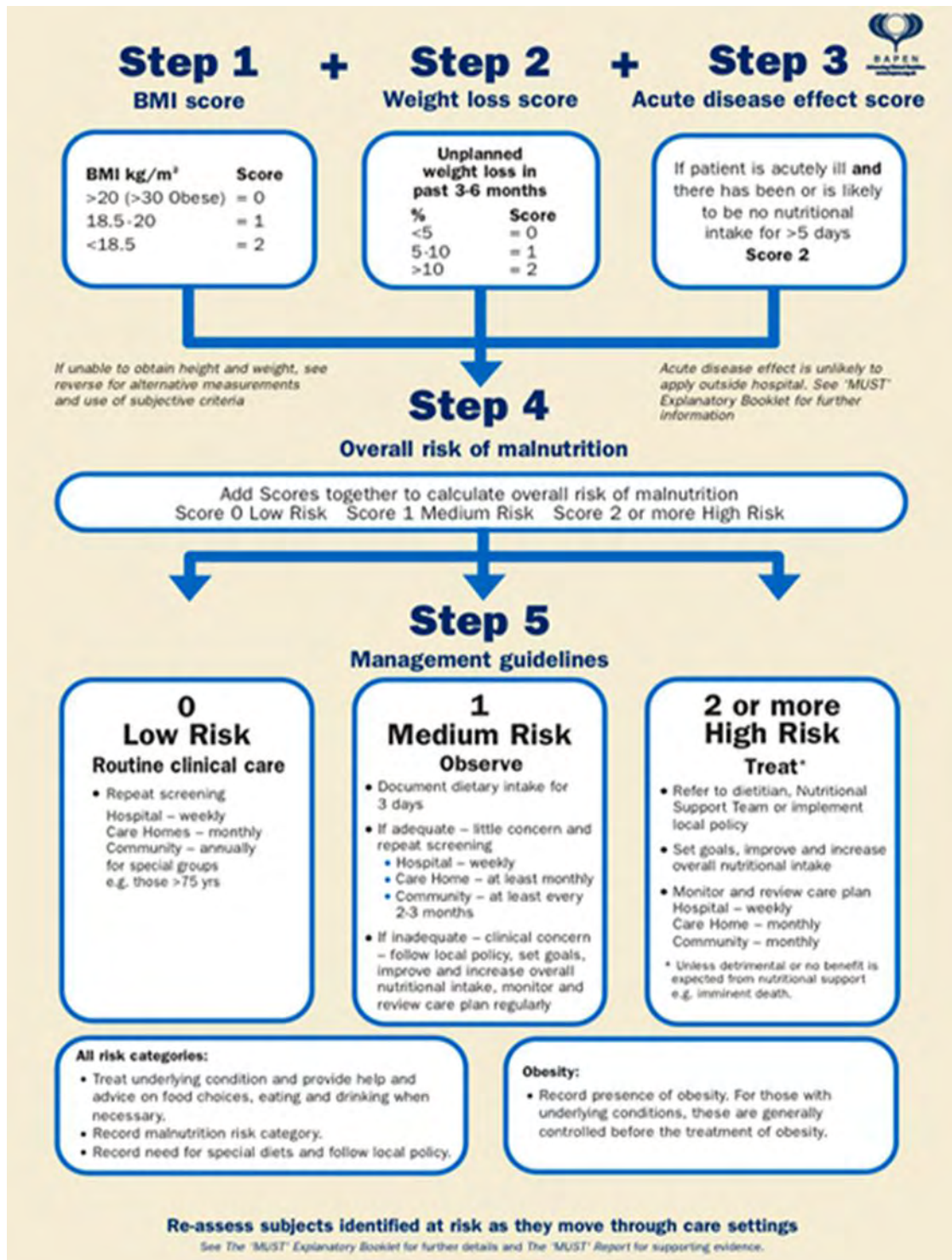
66. Murphy MC, Brooks CN, New SA, Lumbers ML. The use of the Mini-Nutritional Assessment (MNA) tool in elderly orthopaedic patients. *Eur J Clin Nutr.* 2000; 54: 555-62.
67. **Todorovic V, Russell C, Stratton R, Ward J, Elia N.** **The 'MUST' Explanatory Booklet: A Guide to the 'Malnutrition Universal Screening Tool' (MUST) for Adults.** Redditch: Malnutrition Advisory Group (MAG) Standing Committee of the British Association for Parenteral and Enteral Nutrition (BAPEN); 2003.
68. Guigoz Y, Vellas B, Garry PJ. Assessing the nutritional status of the elderly: the Mini Nutritional Assessment as part of the geriatric evaluation. *Nutr Rev.* 1996; 54: S59-S65.
69. Forse RA, Shizgal HM. Serum albumin and nutritional status. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1980; 4: 450-4.
70. Hennessey DB, Burke JP, Ni-Dhonocho T, et al. Preoperative hypoalbuminemia is an independent risk factor for the development of surgical site infection following gastrointestinal surgery: a multi-institutional study. *Ann Surg* 2010; 252: 325-9.
71. **Velasco C, García E, Rodríguez V, et al.** **Comparison of four nutritional screening tools to detect nutritional risk in hospitalized patients: a multicentre study.** *Eur J Clin Nutr* 2011; 65: 269-74
72. Takasu C, Shimada M, Kurita N, et al. Impact of C-reactive protein on prognosis of patients with colorectal carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2013; 60: 507-11.
73. Roxburgh CS, McMillan DC. Role of systemic inflammatory response in predicting survival in patients with primary operable cancer. *Future Oncol* 2010; 6: 149-63.
74. Jamieson NB, Glen P, McMillan DC, et al. Systemic inflammatory response predicts outcome in patients undergoing resection for ductal adenocarcinoma head of pancreas. *Br J Cancer* 2005; 92: 21-3.
75. McMillan DC. Systemic inflammation, nutritional status and survival in patients with cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009; 12: 223-6.
76. Glen P, Jamieson NB, McMillan DC, et al. Evaluation of an inflammation-based prognostic score in patients with inoperable pancreatic cancer. *Pancreatology* 2006; 6: 450-3.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ

Εργαλείο ανίχνευσης	Χρήστης	Πληθυσμός-στόχος	Περιοχές αξιολόγησης
Subjective Global Assessment of Nutrition Status (SGA)(Canada, 1987).	Γιατρός.	Ασθενείς που εισάγονται στο νοσοκομείο.	Απώλεια βάρους. Αλλαγή στη διατροφική πρόσληψη. Συμπτώματα γαστρεντερικού. Κινητικότητα. Ασθένεια και διατροφικές απαιτήσεις. Φυσική εξέταση.
Nutritional Risk Index (NRI) (US, 1988).	Νοσηλεύτης, γιατρός, διαιτολόγος.	Χειρουργημένοι ασθενείς.	Αλβουμίνη ορού. Απώλεια βάρους. $NRI = [1,519 * \text{αλβουμίνη ορού (g/L)}] + 0,417 * (\text{παρόν σωματικό βάρος} / \text{σύνθετο σωματικό βάρος} * 100)$
Nutrition Screening Initiative	Άτομο που ασχολείται με την	Ηλικιωμένοι.	10 ερωτήσεις για:

DETERMINE (US, 1991).	υγεία του ασθενούς ή ο ίδιος ο ασθενής.		διαιτητικές συνήθειες, τρόπο ζωής.
Mini Nutritional Assessment (MNA) & Mini Nutritional Assessment Screening Form (MNA-SF) (Switzerland 1994).	Νοσηλεύτης, γιατρός, διαιτολόγος.	Ηλικιωμένοι.	Συνδυασμός ενός εργαλείου ανίχνευσης (MNA-SF) και ενός εργαλείου αξιολόγησης (MNA). Στο MNA-SF: <input type="checkbox"/> μείωση πρόσληψης τροφής, <input type="checkbox"/> απώλεια βάρους, <input type="checkbox"/> κινητικότητα, <input type="checkbox"/> σωματικό στρες ή οξεία νόσος, <input type="checkbox"/> νευροψυχολογικά προβλήματα, <input type="checkbox"/> δείκτης μάζας σώματος.
Nutrition Risk Score (UK, 1995).	Νοσηλεύτης.	Ασθενείς που εισάγονται στο νοσοκομείο.	Απώλεια βάρους. Δείκτης μάζας σώματος. Αλλαγή στη διαιτητική πρόσληψη (όρεξη και ικανότητα σίτισης). Παράγοντες στρες.
Malnutrition Screening Tool (MST) (Australia, 1999).	Νοσηλεύτης, γιατρός, διαιτολόγος, διοικητικό προσωπικό.	Ασθενείς που εισάγονται στο νοσοκομείο.	Όρεξη. Ακούσια απώλεια βάρους.
Nutrition Risk Screening (NRS-2002) (ESPEN, 2002).	Νοσηλεύτης.	Ασθενείς που εισάγονται στο νοσοκομείο.	Αρχική ανίχνευση: <input type="checkbox"/> δείκτης μάζας σώματος, <input type="checkbox"/> απώλεια βάρους, <input type="checkbox"/> μείωση διαιτητικής πρόσληψης, <input type="checkbox"/> ασθένεια. <input type="checkbox"/> Τελική ανίχνευση.
Nutrition Screening Tool based on the recommendations of BAPEN (UK, 2004).	Άτομο που παρέχει ιατρική φροντίδα στο νοσοκομείο (π.χ. νοσηλεύτης).	Ασθενείς που εισάγονται στο νοσοκομείο.	Απώλεια βάρους. Μείωση πρόσληψης τροφής. Μέτρηση βάρους ή δείκτη μάζας σώματος ή/και μέτρηση περιφέρειας στο μέσο του βραχίονα (MAC).
Geriatric Nutritional Risk Index (GNRI) (France, 2005).	Νοσηλεύτης, γιατρός, διαιτολόγος.	Ηλικιωμένοι.	Αλβουμίνη ορού. Απώλεια βάρους. GNRI= $[1,489 * \text{αλβουμίνη ορού (g/L)} + 41,7 * (\text{παρόν βάρους} / \text{ιδανικό βάρους})]$ ιδανικό βάρους: άνδρες: $H - 100 - [(H - 150)/4]$ γυναίκες: $H - 100 - [(H - 150)/2.5]$ H = ύψος σε cm

Παράρτημα 1.



Παράρτημα 2.