

Korelácia stúpajúcej hladiny albumínu a naplnenia terapeutického cieľa pri parenterálnej nutričnej podpore

MUDr. Andrea Škripeková, PhD.

Oddelenie paliatívnej medicíny a klinickej onkológie, Národný onkologický ústav, Bratislava

Úvod: Malnutrícia u onkologických pacientov zvyšuje riziko komplikácií, zhoršuje prognózu a kvalitu života (1, 2). Pri syndróme cytokinovej nádorovej kachexie pri nádorovom ochorení sa uplatňujú podobné patofyziologické mechanizmy ako pri PKM pri akútnom alebo chronickom zápalovom stave (3). Indikácia parenterálnej výživy (PV) u pacientov s pokročilým nádorovým ochorením zostáva kontroverzným problémom. Ak je prítomná ireverzibilná dysfunkcia gastrointestinálneho traktu, PV je indikovaná len v prípade, že je prítomný anabolizmus. Faktor, na základe ktorého je možné sa rozhodnúť o ne/indikácii alebo ukončení PV, je utilizácia substrátov výživy, ktorá sa prejaví vzostupom albumínu, väzbovej bielkoviny, ktorej hladina je dostupná pri biochemickej analýze séra. Realizáciou terapeutického pokusu s podaním PV môžeme zistiť, či má pacient anabolický potenciál pre syntézu stavebných a väzbových bielkovín a či môžeme predpokladať klinický benefit so zlepšením funkčného stavu.

Materiál a metódy: V našej práci sme analyzovali súbor 57 pacientov s progredujúcim nádorovým ochorením, ktorým bola na Oddelení paliatívnej medicíny Národného onkologického ústavu podávaná parenterálna výživa v období od 1. 1. 2012 do 31. 12. 2014. Pacienti dostávali parenterálnu nutričnú podporu pre obmedzenú funkčnosť tráviaceho traktu. V deň začiatku podávania PV sa stanovil terapeutický cieľ a vykonaný bol odber na biochemické vyšetrenie (vstupná hodnota albumínu). V prvom týždni podávania parenterálnej výživy sa stanovila druhá hodnota albumínu. Tridsiaty deň od začatia podávania parenterálnej výživy sme zaznamenali naplnenie alebo nenaplnenie terapeutického cieľa a dosiahnutú hodnotu albumínu. Na základe dosiahnutia terapeutického cieľa sme vytvorili dve kohorty pacientov – v skupine Th1 sa terapeutický cieľ naplnil a u pacientov v skupine Th2 sa terapeutický cieľ nenaplnil. Pomocou štatistických metód sme analyzovali korelácie medzi iniciálnou zmenou hodnoty albumínu, definitívnou dosiahnutou hladinou albumínu s naplnením terapeutického cieľa a koreláciu medzi naplnením terapeutického cieľa a prežívaním.

Výsledky: V súbore 57 pacientov s pokročilým nádorovým ochorením bolo 28 pacientov, ktorí terapeutický cieľ naplnili (Th1 skupina) a 29 pacientov s nenaplneným terapeutickým cieľom (Th2 skupina). V Th1 skupine sme u 17 (60,7 %) pacientov zaznamenali počas podávania PV zvýšenie hladiny albumínu v porovnaní so 7 (24,1 %) pacientmi v skupine Th2. Daný rozdiel bol štatisticky významný ($p = 0,005$) a koreloval s naplnením terapeutického cieľa. Definitívna absolútna hodnota albumínu v tridsiaty deň podávania PV nekorelovala s naplnením terapeutického cieľa, v regresnej analýze však signifikantne korelovala s prežívaním ($p = 0,011$). Medzi skupinami Th1 a Th2 neboli prítomné štatisticky signifikantné rozdiely v BMI, aktivite cholinesterázy a absolútnych hodnotách hladín albumínu. Naplnenie terapeutického cieľa signifikantne korelovalo s prežívaním pacientov – v Th1 skupine bolo priemerné prežívanie 122,46 dňa (medián 90 dní) a v Th2 skupine bolo 30,72 dňa (medián 26,5 dňa) ($p = 0,002$).

Záver: Našou prácou sme potvrdili, že realizácia terapeutického testu (podávanie PV) a zhodnotenie dynamiky hladiny albumínu dokáže vydišcernovať pacientov, ktorí budú/nebudú profitovať z PV, a teda, že na podávanie PV sa možno pozeráť nielen ako na náš terapeutický zámer, ale aj ako na prostriedok, ktorý nám môže oddiferencovať pacientov s refraktérnym katabolizmom. Signifikantná korelácia naplnenia terapeutického cieľa s prežívaním potvrdzuje, že naplnenie terapeutického cieľa môže byť sľubným ukazovateľom v hodnotení paliatívnej liečby a vo výskume v paliatívnej medicíne. Výsledky našej analýzy musia byť potvrdené prospektívnou štúdiou.

Kľúčové slová: malnutrícia, parenterálna výživa, albumín, anabolizmus

Correlation of increasing albumin level and fulfillments of therapeutic goal at parenteral nutrition support

Introduction: Malnutrition among cancer patients can worsen prognosis, quality of life and cause significant complications (1, 2). Cancer cachexia pathophysiology mimics protein-caloric malnutrition in the course of an acute or chronic inflammatory state (3). Indication of parenteral nutrition (PN) among patients with advanced cancer is a controversial issue. PN can be administered to patients who are in anabolic state of metabolism in clinical situation with gastrointestinal tract dysfunction. It is the utilization of substrates we know that could increase the level of albumin (the binding protein easily measured in blood serum) in the anabolic state despite of gastrointestinal tract dysfunction. We can perform a test with parenteral nutrition and if the patient has an anabolic reserve for synthesis of building or binding proteins, we can anticipate the clinical effect of increased patient function.

Methods: We performed an analysis of 57 patients who were given parenteral nutrition by the Palliative care department of the National Cancer Institute in Bratislava. The analysis ran from 1. 1. 2012 until 31. 12. 2014. There were 57 patients with gastrointestinal dysfunction and advanced cancer that were given parenteral nutrition support. During the first phase of parenteral nutrition we established a treatment goal and performed a biochemical analysis on the level of albumin. A second level of albumin was obtained during the first week of parenteral nutrition. On day 30 we registered if the therapeutic goal of the patient was reached and obtained a final level of albumin.

We then categorized the patients into two groups. The first group of patients who achieved the treatment goal were labeled as Th1. The second group who did not fulfill the treatment goal were labeled Th2. We performed an analysis to correlate the initial level of albumin with the levels during the first week and the level of the fulfilled treatment goal. We also linked fulfillment of the treatment goal with the survival rate. We used a regression analysis linear model to correlate between figures in the group, which is expressed as p-value.

Results: We analyzed 57 patients with advanced cancer. In the Th1 group there were 28 patients who had the treatment goal fulfilled. The Th2 group had 29 patients who did not fulfill the treatment goal. In the Th1 group 17 (60.7 %) showed an increase albumin level while 11 (39.3 %) patients showed a decrease. In the Th2 group, 7 patients (24.1 %) showed an increase and 22 patients (75.9 %) showed decreased levels. The difference between groups was statistically significant ($p = 0.005$) and had a direct link with fulfillment of the treatment goal. The level of albumin on day 30 did not draw a parallel with the fulfillment of the treatment goal, but did (using regression analysis) correlate with survival ($p = 0.011$). When it comes to BMI, GPS, cholinesterase levels and levels of albumin there were no differences between Th1 and Th2. Statistically, there are significant differences of survival in groups Th1 and Th2. Mean survival in the Th1 group was 122.46 days (median 90 days) and mean survival in the Th2 group was 30.72 days (median 26.5 days) ($p = 0.002$).

Conclusion: Considering the results of our analysis, we can now change our view of patients with advanced cancer and the contribution of parenteral nutrition. We can use the outcome of PN during first week to differentiate the patients whose catabolism is in the refractory stage. Statistically, there is an important correlation between fulfilling the treatment goal and survival. Based on this association we can use the fulfillment of treatment goal as a relevant endpoint in palliative medicine research. It is essential that these results be further defined by a prospective study.

Key words: cachexia, malnutrition, parenteral nutrition, albumin, anabolism

Paliat. med. liec. boles., 2017; 10(1-2e): e33–e39

Úvod

Pri podávaní parenterálnej výživy (PV) u onkologických pacientov, hlavne u pacientov s pokročilým nádorovým ochorením je problém nielen indikácie PV, ale aj jej ukončenia. Faktor, na základe ktorého je možné rozhodnúť sa o ne/indikácii alebo ukončení PV, je utilizácia substrátov výživy. Predpokladáme, že ak pacient po podaní PV substráty utilizuje, bude stúpať syntéza väzbových, svalových bielkovín, čo sa v laboratórnom obraze prejaví stúpnutím hladiny albumínu a v klinickom obraze zlepšením funkčnosti pacienta. Pokles hladiny albumínu po podaní PV a následné vytváranie edémov/anasarky je dôkazom toho, že pacient substráty PV neutilizuje a nebude z nich ani profitovať. Funkčnosť je ďalším kritériom, ktoré rozhoduje o ne/indikácii alebo nepokračovaní PV. V praxi sa o indikácii PV dá rozhodnúť tak, že realizujeme terapeutický pokus. Ak sa pacient klinicky zlepši, výsledok je jednoznačný. Otázkou ale ostáva, či existuje vhodný laboratórny parameter ako kritérium zlepšenia. Dá sa predpokladať na základe určitých parametrov naplnenie terapeutických cieľov? U pacientov so syndrómom kachexie s laboratórne a klinicky vyjadreným katabolizmom často nevieme rozlíšiť, či je katabolizmus reverzibilný alebo nie. Klinicky zjavný katabolizmus pri malnutriícii a pri syndróme nádorovej kachexie môže byť u pacienta so zachovanými rezervami, ale aj u pacienta bez zachovaných rezerv. U pacienta so zachovanými rezervami ho môžeme dočasne zvrátiť, pacient môže mať anabolický potenciál (4). Môžeme tým spôsobom získať čas na odstránenie príčiny katabolizmu. Ak máme kam, môžeme realizovať zmysluplné premostenie klinicky nepriaznivej situácie a tak naplniť terapeutický cieľ.

Ciele práce

V práci sme si stanovili tri ciele:

1. Hlavným cieľom práce je odsledovanie korelácie dynamiky hladiny albumínu pri terapeutickom teste s naplnením terapeutického cieľa u pacientov s pokročilým nádorovým ochorením, teda identifikovať, či je dynamika zmien albumínu vhodný marker na selekciu malnutričného pacienta, ktorý bude/nebude profitovať z PV a napomôže tak v rozhodovacom procese u malnutričného pacienta.
2. Korelácia dosiahnutej záverečnej absolútnej hodnoty albumínu s naplnením/nenaplnením terapeutického cieľa.
3. Zistenie, či naplnenie/nenaplnenie terapeutického cieľa súvisí s celkovým prežívaním pacienta, teda či je naplnenie/nenaplnenie terapeutického cieľa vhodným ukazovateľom na hodnotenie výsledku u paliatívnych pacientov.

Metódy

Ide o observačnú kohortovú štúdiu, do ktorej boli zaradení pacienti hospitalizovaní na Oddelení paliatívnej medicíny Národného onkologického ústavu (NOÚ), ktorým bola podávaná parenterálna výživa.

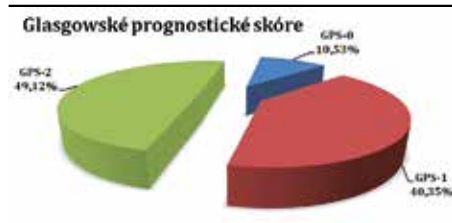
V priebehu 3 rokov (2012 až 2014) bolo zaradených 70 pacientov, ktorí dostávali parenterálnu nutričnú podporu pre obmedzenú funkčnosť tráviaceho traktu.

V deň začiatku podávania parenterálnej výživy sa vykonali odbery na biochemické vyšetrenie, pri ktorých boli zisťované hodnoty albumínu (v analýze ide o hodnotu „albumín 1“, cholinesterázy, CRP). Následne v prvom týždni od začiatku po-

dávania parenterálnej výživy sme z dostupnej dokumentácie zisťovali druhú hodnotu albumínu – v analýze ide o hodnotu „albumín 2“, čo umožnilo zaznamenať stúpajúcu/klesajúcu hodnotu. V 30. deň od začatia podávania parenterálnej výživy sme zhodnotili a zaznamenali naplnenie alebo nenaplnenie terapeutického cieľa a hodnotu albumínu – „albumín 3“. Pacientov sme ďalej sledovali a zaznamenali sme dĺžku prežívania. Údaje sme získali zo zdravotnej dokumentácie so súhlasom Etickej komisie Národného onkologického ústavu Bratislava.

Na základe naplnenia a nenaplnenia terapeutického cieľa zadaného pri začatí podávania parenterálnej výživy sme po 30 dňoch od začiatku podávania PV vytvorili dve kohorty pacientov. Pacienti v skupine Th1 terapeutický cieľ naplnili a pacienti v terapeutickú skupinu Th2 terapeutický cieľ nenaplnili. Obe skupiny sme iniciálne štatisticky vyhodnotili z pohľadu vstupnej charakteristiky pacientov (vek, hodnota albumín 1, aktivita cholinesterázy, BMI, GPS) a následne sme štatistickými metódami zisťovali koreláciu medzi dynamikou zmien hladiny albumínu s naplnením terapeutického cieľa, koreláciu dosiahnutej hladiny albumínu s dosiahnutím terapeutického cieľa a naplnenie terapeutického cieľa vo vzťahu s celkovým prežívaním u pacientov s pokročilým, progredujúcim ochorením.

Dáta sme spracovávali v tabuľkovom editore Excell 2013 – databáza, filtrácia dát, kontingenčné tabuľky, štandardné tabuľkové a grafické opisné charakteristiky skúmaného výberového súboru. Pokročilejšie štatistické analýzy sme vykonali pomocou štatistického softvéru Minitab 16.2.4 – opisná štatistika, histogramy, krabicové grafy, aritmetický priemer, medián, smerodajná

Graf 1. Rozvrstvenie pacientov podľa GPS v súbore

odchýlka, špicatosť, šikmosť, kvartilové rozpätie a intervaly spoľahlivosti. Na zisťovanie závislosti medzi znakmi v predmetnom štatistickom súbore sme použili koreláciu a regresnú analýzu – lineárny model. Intenzitu väzby korelácie vyjadruje korelačný koeficient. Potvrdenie alebo zamietnutie platnosti lineárneho modelu závislosti vyjadruje p-hodnota.

Charakteristika súboru

V priebehu 3 rokov (2012 až 2014) bolo na Oddelení paliatívnej medicíny NOÚ hospitalizovaných 70 pacientov, ktorí dostávali parenterálnu nutričnú podporu pre obmedzenú funkčnosť tráviaceho traktu. Z tohto súboru sme vyradili dvoch pacientov, ktorí nemali onkologické ochorenie, a 11 pacientov so stabilizovaným alebo kuratívne vyriešeným onkologickým ochorením. Do záverečnej analýzy bolo teda zaradených 57 pacientov s pokročilým, progredujúcim nádorovým ochorením. Z hľadiska typu malignity išlo o nádorové ochorenie žalúdka (19 pacientov), hrubého čreva (13 pacientov), vaječníkov (5 pacientov), pankreasu (4 pacienti), pažeráka (4 pacienti), pečene a žlčových ciest (3 pacienti), krčku a tela maternice (3 pacientky), jazyka (1 pacient), pľúc (1 pacient), obličky (1 pacient), 1 pacient mal karcinóm z neznámeho zdroja a dvaja pacienti mali pokročilý non-hodgkinovský lymfóm.

Priemerný vek pacientov bol 61,5 roka (rozmedzie: 23 – 87 rokov). V súbore bolo 29 (50,88 %) žien a 28 (49,12 %) mužov. Priemerný vek žien bol 62,2 roka, priemerný vek mužov v súbore bol 60,8 roka.

Body mass index (BMI) bol v priemere 20,08 (rozmedzie: 11,6 – 29,6), medián BMI bol 20. Ženy v súbore mali priemerné BMI 19,46, muži mali priemerné BMI 20,72. BMI pod 20 bol prítomný u 27 pacientov (47,3 %).

Hmotnostný úbytok nad 5 % malo v priebehu 6 mesiacov 47 (83,8 %) pacientov a 10 (16,2 %) pacientov malo hmotnostný úbytok pod 5 %.

Priemerná hladina cholinesterázy bola 100,2 μ kat/l (21,6 – 194 μ kat/l). Normálna aktivita cholinesterázy bola zaznamenaná u 15 pacientov (26,3 %), znížená u 31 pacientov (54,4 %) a nezistená u 11 pacientov (19,3 %).

Tabuľka 1. Porovnanie kohort skupina Th1 (naplnený terapeutický cieľ) a Th2 (nenaplnený terapeutický cieľ) – nesignifikantné (ns) rozdiely v sledovaných charakteristikách súborov

| | Th 1 skupina | Th 2 skupina | p hodnota |
|-------------------|--------------------|-------------------|----------------|
| Počet pacientov | 28 | 29 | |
| Vek (priemer/rok) | 61,1 | 61,9 | |
| Cholinesteráza | 109,89 μ kat/l | 91,06 μ kat/l | p = 0,351 (ns) |
| BMI | 18,822 | 21,29 | p = 0,229 (ns) |
| GPS | počet pacientov: | počet pacientov: | p = 0,531 (ns) |
| 0 | 4 – 14,3 % | 2 – 6,9 % | |
| 1 | 12 – 42,85 % | 11 – 37,9 % | |
| 2 | 12 – 42,85 % | 16 – 55,2 % | |
| Albumín 1 | | | |
| priemer | 26,57 g/l | 28,03 g/l | p = 0,197 (ns) |
| medián | 26,65 g/l | 30,00 g/l | p = 0,17 (ns) |

Z hľadiska stratifikácie pacientov podľa Glasgowského prognostického skóre (GPS) v skupine GPS-0 bolo 6 pacientov (10,5 %), z nich bolo 5 pacientov s poznámkou „dehydratovaný“, čiže hladina albumínu mohla byť prítomným zahustením séra skreslená (vyššia). V skupine GPS-1 bolo 23 pacientov (40,4 %) a v skupine GPS-2 bolo 28 pacientov (49,1 %). V našom súbore bola takmer polovica pacientov, ktorí by podľa prognostických parametrov vôbec nemali z podávanej PV profitovať (5). Rozvrstvenie pacientov v súbore podľa GPS je znázornené na grafe 1.

Na začiatku podávania parenterálnej výživy bol zaznamenaný terapeutický cieľ stanovený po komunikácii s pacientom a jeho súhlase s terapeutickým postupom a parenterálnou výživou. Terapeutické ciele stanovené na začiatku podávania parenterálnej výživy boli:

- absolvovanie rádioterapie (3 pacienti),
- zvrátiť hepatálne zlyhávanie (2 pacienti),
- zvrátiť metabolickú alebo infekčnú komplikáciu po operácii (3 pacienti),
- zaradiť pacienta do programu domácej parenterálnej výživy (DPV) pri syndróme krátkeho čreva (14 pacientov),
- zaviesť gastrostómiu ako podporu pri enterálnej výžive (7 pacientov),
- operačné riešenie (13 pacientov),
- nutričná podpora pri chronickom ileóznom stave pri malígnej črevnej obštrukcii (5 pacientov),
- pokračovanie v chemoterapii zlepšením výkonnostného stavu (10 pacientov).

Výsledky

Porovnanie kohort pacientov

Z celkového počtu 57 pacientov sme vytvorili dve kohorty – 28 pacientov naplnilo terapeutický cieľ (skupina Th1) a 29 pacientov terapeutický cieľ nenaplnilo (skupina Th2). Priemerný vek pacientov v skupine s naplneným terapeutickým cieľom (Th1) bol 61,1 roka a priemerný vek pacientov v skupine

s nenaplneným terapeutickým cieľom (Th2) bol 61,9 roka. Priemerný BMI pacientov v skupine Th1 bol 18,8 a v skupine Th2 bol BMI 21,3. Rozdiel medzi oboma skupinami v BMI nebol štatisticky signifikantný – pri hodnotení dvojitým testom zhody smerodajných odchýlok (p = 0,229).

Pacienti v skupine Th1 mali priemernú hodnotu cholinesterázy 109,89 μ kat/l a v skupine Th2 91,06 μ kat/l. Rozdiel v hodnotách cholinesterázy medzi oboma skupinami nebol štatisticky signifikantný: p = 0,351 pri hodnotení dvojitým testom zhody smerodajných odchýlok a p = 0,139 pri hodnotení dvojitým testom zhody strednej hodnoty.

Priemerná hodnota vstupného albumínu (albumín 1) v Th1 skupine bola 26,57 g/l a v skupine Th2 – 28,70 g/l. V hodnotách albumínu 1 v Th1 skupine a Th2 skupine nebol štatisticky signifikantný rozdiel (p = 0,197 pri hodnotení dvojitým testom zhody smerodajných odchýlok a p = 0,170 pri hodnotení dvojitým testom zhody strednej hodnoty).

Obe skupiny boli teda porovnateľné z hľadiska vekového zloženia, hodnoty BMI, hladiny vstupného albumínu, cholinesterázy aj GPS. Rozdiely medzi skupinami sumarizuje tabuľka 1.

Korelácia dynamiky albumínu s dosiahnutím terapeutického cieľa

V skupine Th1 bolo v prvom týždni u 17 (60,7 %) pacientov zaznamenané zvýšenie hladiny albumínu (hodnota albumín 2) a u 11 (39,3 %) pacientov bol zaznamenaný pokles hladiny albumínu. V skupine Th2 bolo u 7 (24,1 %) pacientov zaznamenané zvýšenie hladiny albumínu a u 22 (75,9 %) sme zistili zníženie hladiny albumínu. Súhrm dynamiky hodnôt albumínu po prvom týždni podávania PV je zaznamenaný v tabuľke 2. Chi-kvadrátovým testom sme verifikovali štatisticky signifikantný rozdiel dynamiky hladiny albumínu po prvom týždni podávania PV v Th1 a Th2 skupine. Štatistická signifikancia je na úrovni hodnoty p = 0,005.

Výsledky analýzy chí-kvadrátového testu sú znázornené na grafe 2.

Pri regresnej analýze korelácie hladín albumínu 1 a 2 s prežívaním je zaznamenaný nárast korelácie, pri ktorom sa zvýšila hodnota korelácie z -0,17 na hodnotu +0,20, čiže nárast o 185 %. To potvrdzuje, že vzostup hladiny albumínu v prvom týždni PV koreluje s prežívaním. Analýza korelácií hladín albumínu 1 a 2 s prežívaním je znázornená na grafoch 3 a 4.

Korelácia dosiahnutej hladiny albumínu s naplnením terapeutického cieľa

Priemerná hodnota albumínu 3, teda dosiahnutej hodnoty po 30 dňoch PV, bola v Th1 skupine pacientov 28,9 g/l a v skupine Th2 26,2 g/l. V hodnotách albumínu 3 nebol prítomný štatisticky významný rozdiel medzi skupinami Th1 a Th2 ($p = 0,300$ pri hodnotení dvojitým testom zhody smerodajných odchýlok a $p = 0,260$ pri hodnotení dvojitým testom zhody strednej hodnoty). Teda jeho hodnota nekoreluje s naplnením terapeutického cieľa.

Regresnou analýzou pacientov sme však zistili, že hodnota albumínu 3 koreluje s prežívaním pacientov ($p = 0,011$, korelácia 0,42), teda má prognostický význam. Analýza je znázornená na grafe 5.

Korelácia naplnenia terapeutického cieľa s prežívaním

Priemerné prežívanie pacientov bolo 75,79 dňa. Pacienti, ktorí naplnili terapeutický cieľ (Th1 skupina), prežili priemerne 122,46 dní a pacienti, ktorí nenaplnili terapeutický cieľ (Th2 skupina), prežili priemerne 30,72 dní. Rozdiel v prežívaní v skupine Th1 a Th2 bol štatisticky významný ($p = 0,002$ pri dvojitom teste zhody smerodajných odchýlok a $p < 0,001$ dvojitým testom zhody strednej hodnoty), ako je zobrazené na grafoch 6 a 7.

Regresnou analýzou sme potvrdili, že prežívanie pacientov koreluje s naplnením terapeutického cieľa, štatistická významnosť je na úrovni hodnoty $p < 0,001$. Regresná analýza prežívania pacientov a naplnenia terapeutického cieľa je znázornená na grafe 8.

Kaplan-Meierova krivka prežívania znázorňuje prežívanie pacientov v Th1 a Th2 skupine je vyobrazená na grafe 9.

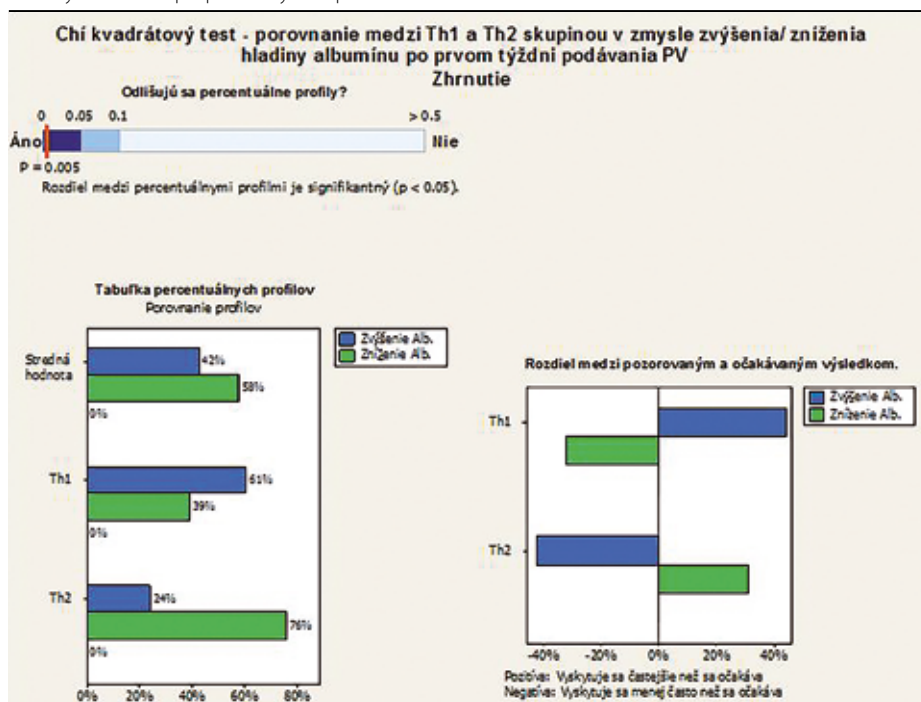
Diskusia

Kľúčom na dosiahnutie excelentných výsledkov v starostlivosti o paliatívneho pacienta je proces, ktorý zahŕňa precízne reflektovanie pacientových ťažkostí a anticipáciu problémov.

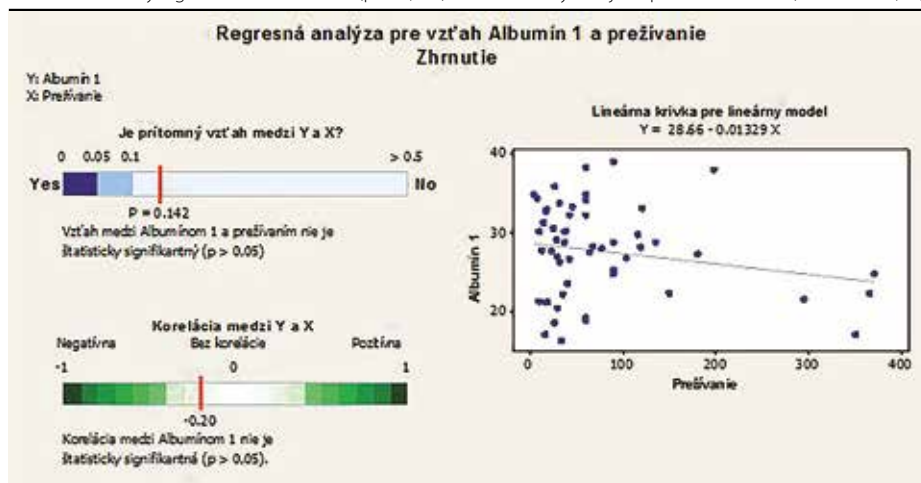
Tabuľka 2. Dynamika hladín albumínu po prvom týždni podávania PV v Th1 skupine (pacienti s naplneným terapeutickým cieľom) a v Th2 skupine (pacienti s nenaplneným terapeutickým cieľom)

| | Th1 skupina | Th2 skupina | p hodnota |
|-------------------|-----------------------|-----------------------|-------------|
| Počet pacientov | 28 | 29 | |
| Zvýšenie albumínu | 17 pacientov (60,7 %) | 7 pacientov (24,4 %) | $p = 0,005$ |
| Zníženie albumínu | 11 pacientov (39,3 %) | 22 pacientov (75,6 %) | $p = 0,005$ |

Graf 2. Štatisticky významný rozdiel ($p = 0,005$) medzi Th1 a Th2 skupinou v zmysle dynamiky hladiny albumínu po prvom týždni podávania PV



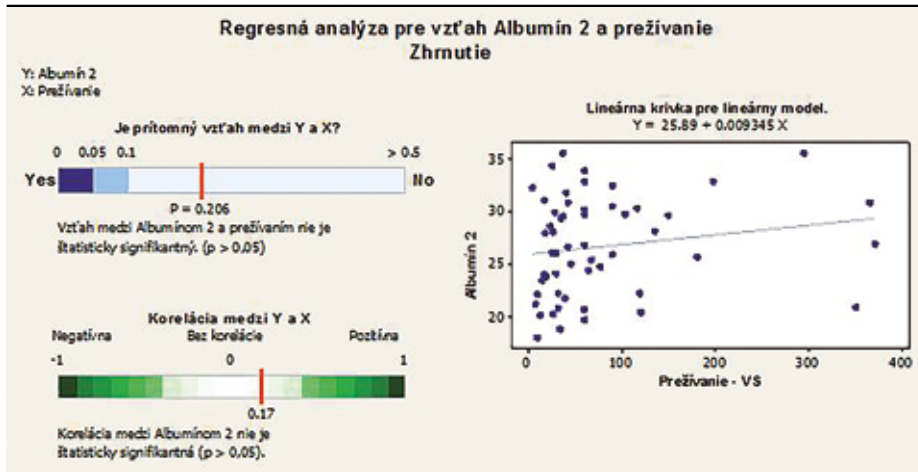
Graf 3. Regresná analýza korelácie medzi hladinou albumínu 1 a prežívaním v našom súbore. Nie je prítomná štatisticky významná hodnota ($p = 0,142$) a korelácia vykazuje zápornú hodnotu (korelácia -0,20)



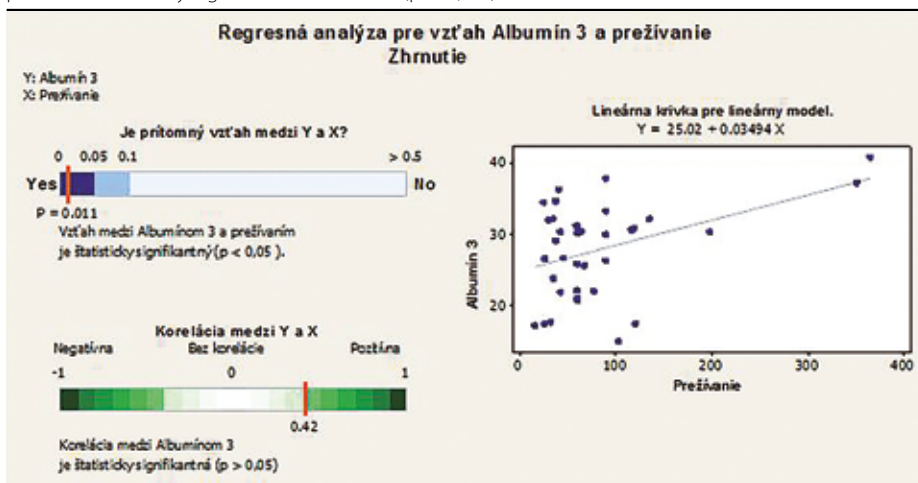
Starostlivosť o pacienta s ohrozením života by mala mať zameraný cieľ. Nevedieť, kam chceme pacienta našimi intervenciami posunúť, je neakceptovateľnou medicínskou praxou. Ak má pacient vážne, nevyliciteľné ochorenie s určitým časovým ohrozením, čiže môže v priebehu krátkeho času zomrieť, veľmi jednoznačným spôsobom je determinovaná a vážne kvalita jeho života. Ohrozenosť života pri nevyliciteľnom ochorení bude vplývať na meranie

kvality starostlivosti. Kvalitná starostlivosť zahŕňa akceptáciu pacientových preferencií pri poskytovaní zdravotnej starostlivosti. V našej práci sme zvolili ako merateľnú hodnotu naplnenie terapeutického cieľa. Pri referovaní pacientov do paliatívnej starostlivosti pacient jednoznačne reflektuje, že sa končí určitý „aktívny“ prístup k ich problémom. V komunikácii s onkológom sa vždy sa väčšinou hovorí o ďalšej operácii, línii chemoterapie, čo istým spôsobom evokuje

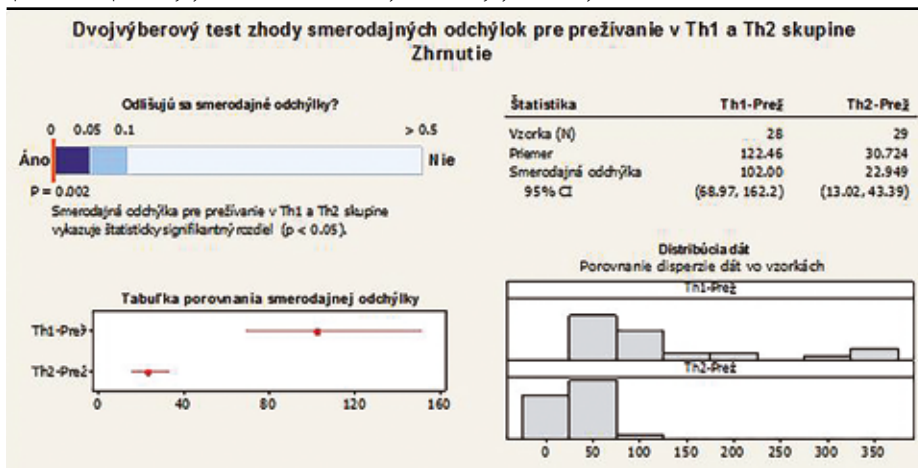
Graf 4. Regresná analýza korelácie medzi hladinou albumínu 2 a prežívaním v našom súbore. Nie je prítomná štatisticky významná hodnota ($p = 0,206$, korelácia 0,17)



Graf 5. Regresná analýza korelácie medzi hladinou albumínu 3 a prežívaním v našom súbore. Je prítomná štatisticky významná korelácia ($p = 0,011$)



Graf 6. Štatisticky významný rozdiel v priemernom prežívaní pacientov v Th1 a Th2 skupinách ($p = 0,002$) pri dvojitýberovom teste zhody smerodajných odchýlok



„nádej“, ktorú pacienti len neradi strácajú. Až v posledných rokoch po prebehnutí viacerých štúdií očasnej implementácii paliatívnej medicíny do starostlivosti o onkologického pacienta sa začalo hovoriť očasnej komunikácii terapeutických cieľov. Začína sa preferovať komunikácia s pacientom o terapeutických cieľoch hneď pri diagnóze nádorového ochorenia, eš-

te predtým, ako sa s ním budú komunikovať jednotlivé terapeutické intervencie (6). Tento spôsob komunikácie s pacientom napomôže k včasnému referovaniu pacientov do paliatívnej starostlivosti a tiež v ďalšej starostlivosti naň možno postaviť komunikáciu o repriorizácii hodnôt na konci života. Stále je to komunikácia lekár – pacient. Vzhľadom na to, že ide o rozo-

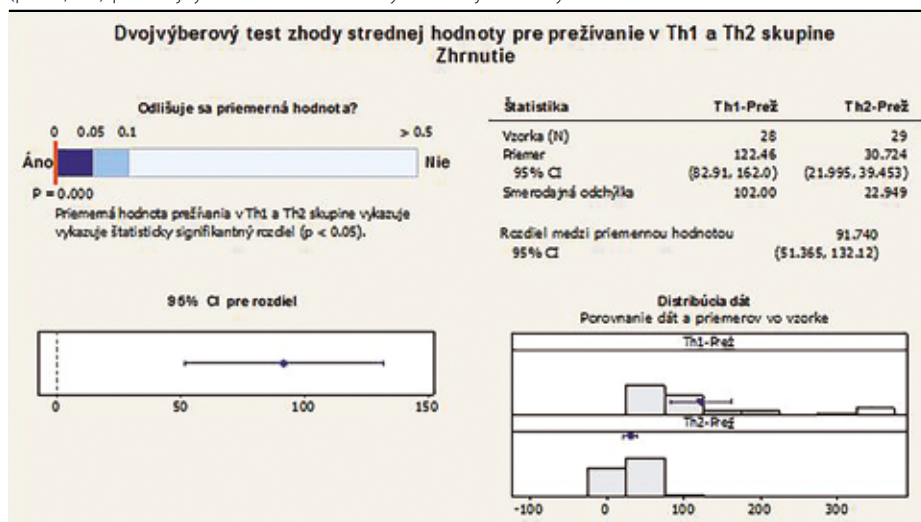
beranie terapeutického plánu, nie je možné túto komunikáciu nahradiť napríklad psychológom. Stanovenie terapeutického cieľa pri referovaní do paliatívnej starostlivosti, vopred stanoveného a odkomunikovaného s pacientom, je pre neho určitým spôsobom nadviazaním na doterajší spôsob komunikácie s onkológom. Naplnenie terapeutického cieľa ako spôsobu hodnotenia v klinickej štúdií rešpektuje problém heterogenity paliatívnych pacientov, je jednoducho merateľný, je minimalizovaný problém straty dát kvôli únave pacienta a zohľadňuje smrť pacienta ako možný scenár.

V našej práci sme skúmali, či koreluje zmena hladiny albumínu po podaní parenterálnej výživy a naplnenie terapeutického cieľa. Naplnenie terapeutického zámeru je vopred zadefinovaný úmysel, ku ktorému možno pacienta posunúť. Je zložité odhadnúť, či terapeutická možnosť, ktorá je pacientom s kachexiou teoreticky ponúknutá, môže zmeniť rozbehnutú trajektóriu pri progredujúcom katabolizme, zadefinovanú nízkou hladinou albumínu, stratou hmotnosti či nefunkčnosťou tráviaceho traktu. U pacientov s pokročilým nádorovým ochorením v paliatívnej starostlivosti je problém realizovať prospektívne randomizované klinické štúdie práve pre problematický jednoznačný výskumný zámer, ktorý nie vždy koreluje s klinickým benefitom. Napríklad hmotnostný prírastok u pacientov s malnutriciou a s progredujúcim onkologickým ochorením nemusí korelovať so zlepšením klinického stavu, ale s retenciou tekutín. Aj bez retencie tekutín nemusí priniesť zvýšenie hmotnosti klinický benefit (7). Ďalším problémom zadefinovania cieľa klinických štúdií v paliatívnej medicíne je heterogenita populácie (rôzny typ nádorového ochorenia, rôzne kombinácie symptómov pri progredujúcom nádorovom ochorení, rôzny bod v trajektórii priebehu ochorenia). Aby sme akceptovali heterogenitu pacientov zahrnutých do starostlivosti, bolo potrebné zadefinovať taký cieľ štúdie, ktorý by ju akceptoval, pričom by neskresľoval výsledky. Naplnenie terapeutického cieľa ako definovaný cieľ štúdie odzrkadľuje problém v klinickej praxi, s ktorým sme sa často stretávali. Jednak sme si u každého pacienta s pokročilým nádorovým ochorením museli uviesť, že podávanie parenterálnej výživy je premostením existujúcej klinickej situácie. Ak je to premostenie, kam máme pacienta „premostiť“, posunúť? Čo je tým druhým brehom? Je to presne zadefinované? Je s tým pacient stotožnený? Nie je to len nezávažné prekreslenie trajektórie zomierania, ktoré pacienti neprinesie benefit v zlepšení funkč-

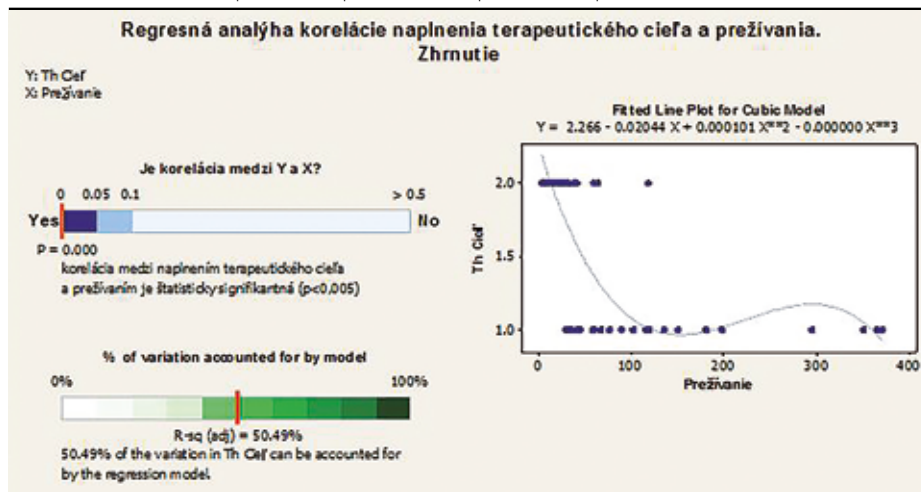
nosti? Zadeinovanie „druhého brehu“, respektíve terapeutického cieľa je súčasťou rozvahy pri indikácii nutričnej podpory hlavne u pacienta s pokročilým nádorovým ochorením. Ak je pre zlý nutričný stav kontraindikovaná aktívna protinádorová liečba, zmysluplným „druhým brehom“, terapeutickým cieľom môže byť chirurgická intervencia alebo systémová chemoterapia v intencii predĺžiť pacientovi život. Je dôležité zadefinovať aj stav, pri ktorom je samotná nutričná podpora predĺžením funkčnosti a/alebo života pacienta, napríklad formou domácej parenterálnej výživy pri poruche funkčnosti tráviaceho traktu. Pri retrospektívnom hodnotení súboru pacientov v našom výskume (iniciálne 70 pacientov) sme však zistili, že skupina pacientov nebola heterogénna v zmysle prognosticky negatívnych faktorov (dvaja pacienti nemali vôbec nádorové ochorenie a ďalších 11 pacientov malo nádorové ochorenie stabilizované alebo vyliečené). Naplnenie terapeutického cieľa sme použili ako faktor stratifikácie pacientov do kohort. Aby sme sa dopracovali k naplneniu zmyslu štúdie, sme ako cieľ štúdie použili priemerný čas prežívania a medián prežívania, čo súvisí so zistením Vickie Baracos, ktorá v súvislosti so štúdiami pri malnutriácii a kachexii považuje prežívanie za jediný zmysluplný cieľ. Komentuje tak, že nikto presne nevie, čo pre pacienta znamená 1,5 kg prírastok na hmotnosti. Ako presne z toho profituje pacient? Čo mu vlastne prírastkom na hmotnosti zabezpečíme? Je to vždy zlepšenie funkčnosti? Nástojí na tom, že zlepšovanie nutričného stavu by sa malo odraziť v predĺžení prežívania (8).

Podľa hodnôt BMI, hmotnostného úbytku a Glasgowského prognostického skóre v našom súbore išlo o skupinu pacientov, ktorí by mali mať horšiu prognózu a nemali by profitovať z parenterálnej výživy, a zrejme pri zvažovaní indikácie PV len z hľadiska prognostikácie by pacienti PV nemali dostávať (5). Hodnota vstupného albumínu bola u väčšiny pacientov nižšia, takmer všetci pacienti mali hmotnostný úbytok väčší ako 5 %. Pacienti z nášho súboru by sa dali zaradiť do štádia refraktérnej kachexie (9). Je však zrejme, že aj u pacientov s pokročilým nádorovým ochorením existuje anabolický potenciál (4). Jediným jednoznačným rozlíšením od skupiny pacientov s rozvinutou kachexiou a pacientov s refraktérnou kachexiou je len v refraktérnom katabolizme. Ako vieme u pacienta zhodnotiť refraktérnosť katabolizmu? Nie je to možné zhodnotiť len retrospektívne? Skúsiť preto prognostikáciu nepoužiť ako aspekt indikácie, ale pozrieť sa na

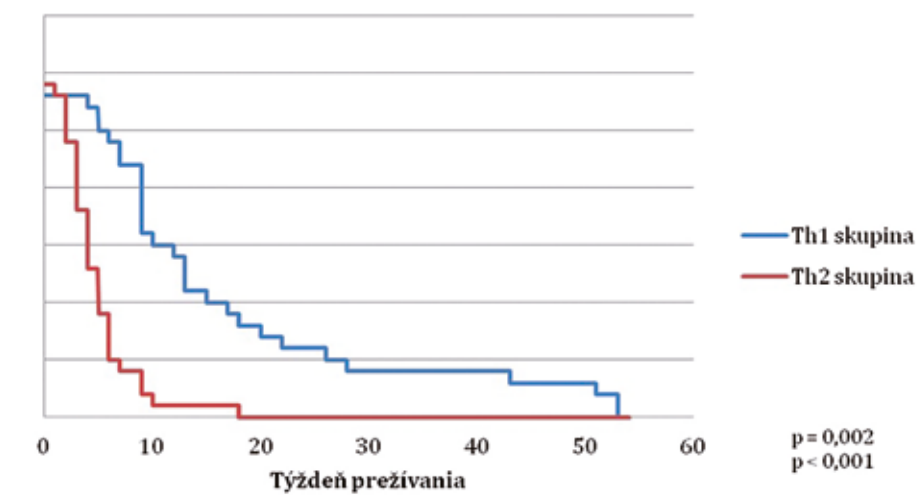
Graf 7. Štatisticky signifikantný rozdiel v priemernom prežívaní pacientov v Th1 a Th2 skupinách ($p < 0,001$) pri dvojitýberovom teste zhody strednej hodnoty



Graf 8. Korelácia medzi prežívaním pacientov a naplnením terapeutického cieľa



Graf 9. Kaplan-Meierova krivka prežívania pacientov v Th1 a Th2 skupine. Rozdiel v prežívaní medzi Th1 a Th2 skupinou je štatisticky signifikantný ($p = 0,002$)



danú klinickú situáciu inak: použiť ako aspekt indikácie odpoveď pacienta na podávanú PV a tak pacienta prognostikovať.

Skupina pacientov Th1 a Th2 súboru sa prakticky nelíšila v BMI, v aktivite cholíneste-

rážu a rozvrstvení pacientov podľa GPS. Nebol signifikantný rozdiel v oboch skupinách v iniciálnej hladine albumínu, ani v hladine albumínu po prvom týždni podávania PV, dokonca ani v hladine albumínu v tridsiaty deň podávania PV.

Hladina albumínu sama osebe nemusí odrážať refrakternosť katabolizmu. Obe skupiny sa však výrazne líšili v celkovom prežívaní.

Regresnou analýzou sme zistili, že **prežívania nekorreľuje** s BMI ($p = 0,090$, korelácia $-0,26$), ani s aktivitou cholinesterázy ($p = 0,272$, korelácia $0,17$), ani – ako je uvedené vyššie – s hladinou albumínu 1 ($p = 0,142$, korelácia $-0,20$) a s hladinou albumínu 2 ($p = 0,206$, korelácia $0,17$). Prežívanie pri regresnej analýze **korreľuje** s hladinou albumínu 3 – po mesiaci od začatia podávania PV. Pri regresnej analýze korelácie hladín albumínu 1, 2 a 3 s prežívaním je zaznamenaný **nárast korelácie** albumínu 1 a prežívania a albumínu 2 a prežívania, keď sa hodnota korelácie z $-0,17$ posunula na hodnotu $+0,20$, čiže o 185 %. Je tu viditeľná dynamika ďalšieho nárastu korelácie pri prežívaní a hodnote albumínu 3 ($+0,42$), čo je nárast korelácie o ďalších 137 %. Korelácia hladiny albumínu s prežívaním v našom súbore súvisí s dynamikou albumínu pri podávaní PV a od štatisticky nesignifikantnej negatívnej korelácie sa posunula do štatisticky signifikantnej pozitívnej korelácie. Čiže možno povedať, že práve dynamika, zmena hladiny albumínu nám bude viac hovoriť o anabolickom potenciáli pacientov s pokročilou nádorovou chorobou ako absolútne hodnoty nutričných parametrov. Samotná hladina albumínu nemôže odrážať zmenu v nutričnom stave kvôli eliminačnému polčasu albumínu (3). Albumín ako väzbová bielkovina s pomerne dlhým biologickým polčasom nie je dokonca relevantným markerom malnutície. Relevantnejším markerom malnutície je bielkovina s kratším biologickým polčasom, ako je napríklad prealbumín. V našej analýze sme sa však nezamerali na hodnotenie absolútnej hodnoty albumínu ako markera malnutície, ale hodnotili sme jeho vzostup alebo pokles ako odpoveď. Práve dynamika albumínu môže odrážať skutočnosť, či pacient má ešte anabolické rezervy, alebo či je katabolizmus už refraktérny. Skreslenie výsledkov môže byť spôsobené dehydratáciou pacienta. Naše výsledky sú napriek tomu štatisticky signifikantné v rozdiel medzi kohortami pri poklese/vzostupe hladiny albumínu a ne/naplnení terapeutického cieľa.

Práve zvýšenie hladiny albumínu odrážajúci posun v syntéze stavebných bielkovín a tým anabolický potenciál môže pacienta pomôcť lepšie zdefinovať v zmysle prognostikácie. Zodpovedať otázku, ktorý pacient s približne rovnakými biochemicko-klinickými charakteristikami má potenciál terapeutický cieľ naplniť alebo nie. V našej analýze sme sa pokúsili zdefinovať, na základe čoho by sme mohli rozpoznať,

kto bude patriť do skupiny s dlhým prežívaním alebo do skupiny s krátkym prežívaním.

Našou prácou sme tiež chceli objasniť, či je dosiahnutie terapeutického cieľa relevantným cieľom klinickej štúdie u paliatívnych pacientov – pacientov s pokročilým nádorovým ochorením. Zohľadňuje heterogenitu pacientov s pokročilým nádorovým ochorením, bizarnosť príznakov spojených s pokročilým nádorovým ochorením, zjednodušuje komunikáciu s pacientom – je vtiahnutý do hodnotenia a môže byť aj motivovaný odkomunikovať dosiahnutie cieľa výskumníkovi (na rozdiel od odovzdania neosobných, často komplikovaných dotazníkov). To, čo však naplnenie terapeutického cieľa podporuje v relevancii cieľa klinickej štúdie, je fakt, že v našom výskume sme ho použili ako stratifikačný faktor a dokázali sme, že naplnenie a nenaplnenie terapeutického cieľa sa prejaví aj v prežívaní (štatisticky významný rozdiel medzi skupinami Th1 a Th2 v našom výskume a korelácia prežívania a naplnenia terapeutického cieľa). Výsledky nášho výskumu by mali byť potvrdené prospektívnou štúdiou.

Záver

Zhodnotením našich výsledkov sme potvrdili, že dynamika zmien albumínu po začatí PV u pacienta s pokročilým, progredujúcim nádorovým ochorením korreľuje s dosiahnutím terapeutického cieľa – na hladine štatistickej významnosti $p = 0,005$. Ak sa máme rozhodnúť o tom, či má daný pacient anabolický potenciál, nebudú to statické hodnoty (albumín, CRP, cholinesteráza, BMI), z ktorých by sme sa to mohli dozvedieť, ale je to práve dynamika albumínu ako stavebnej bielkoviny v prvom týždni podávania substrátov PV.

Ďalej sme dokázali, že dosiahnutá absolútna hodnota albumínu po 30 dňoch podávania PV nekorreľuje s dosiahnutím terapeutického cieľa, ale signifikantne korreľuje s prežívaním ($p = 0,011$, korelácia $0,42$), teda má prognostický potenciál. Ako sme už spomenuli, absolútna hodnota takzvaných nutričných parametrov nie je schopná definovať refrakternosť katabolizmu u pacienta s pokročilým nádorovým ochorením, ale je to práve dynamika hodnôt stavebnej bielkoviny v čase po prívode substrátov, ktorá odhalí anabolické rezervy. Jediná hodnota, ktorá by mohla mať prognostický potenciál a štatisticky signifikantne korrelovala s prežívaním, bola absolútna hodnota albumínu po 30 dňoch podávania PV, čo však u pacienta s obmedzenou expektáciou života praktický význam v danej klinickej situácii nemá.

Zistili sme, že dosiahnutie terapeutického cieľa signifikantne korreľuje s prežívaním pacienta ($p < 0,001$), teda sa perspektívne javí ako vhodný ukazovateľ na hodnotenie výsledkov vo výskume v paliatívnej medicíne. Práve korelácia s prežívaním a praktická klinická relevancia naplnenia terapeutického cieľa ho robí použiteľným markerom u heterogénnej populácie náročných pacientov s ohraničenou dĺžkou života. Diskutovanie terapeutických cieľov u paliatívnych pacientov je prirodzenejším prechodom z „aktívnej“ onkologickej starostlivosti do „aktívnej“ paliatívnej starostlivosti. Paliatívna starostlivosť o pacienta by mala začať byť vnímaná ako aktívna starostlivosť (akou aj v skutočnosti je) a nie ako obmedzenie medicínskych možností. Spôsob komunikácie terapeutického cieľa tomu napomôže u pacienta a u lekárov z iných odborov snáď tiež.

Literatúra

1. Hauser CA, Stockler MR, Tattersall MHN. Prognostic factors in patients with recently diagnosed incurable cancer: a systematic review. *Supportive Care in Cancer*. 2006; 14: 999–1011.
2. Norman K, Pichard C, Lochs H, et al. Prognostic impact of disease-related malnutrition. *Clin Nutr*. 2008; 27: 5–15.
3. Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. McGraw Hill; 2012: 3583: 605–612, 2529.
4. Prado CM, Sawyer MB, Ghosh S, et al. Central tenet of cancer cachexia therapy: do patients with advanced cancer have exploitable anabolic potential? *Am J Clin Nutr*. 2013; 98(4): 1012–1019.
5. Bozzetti F, Santaripa L, Pironi L, et al. The prognosis of incurable cachectic cancer patients on home parenteral nutrition: a multi-centre observational study with prospective follow-up of 414 patients. *Ann Oncol*. 2014; 25: 487–493.
6. Kaldjian L. An Ethical and Practical Framework Approach for Exploring Goals of Care. [online]. 2015 ASCO Annual Meeting When More is Not Better: How to Integrate Goals of Care in Conversations about Stopping Chemotherapy. Education Session. *Patient and Survivor Care*. Available from: <www.meetinglibrary.asco.org>. Released May 30, 2015. Accessed December 18, 2015.
7. Ruiz Garcia V, López-Bri E, Carbonell Sanchi R, et al. Megestrol acetate for treatment of cachexia-anorexia syndrome (Review). *Cochran Db Syst Rev*. 2013; 3.
8. Baracos VE, Pichard C, Attaix D. 2012. Survival: the relevant primary outcome for nutrition therapy in cancer patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2012; 15: 211–212.
9. Fearon KCH, Strasser F, Anker SD, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol*. 2011; 12: 489–95.

MUDr. Andrea Škripeková, PhD.

Oddelenie paliatívnej medicíny
a klinickej onkológie
Národný onkologický ústav
Klenová 1, 833 10 Bratislava
andrea.skripekova@nou.sk

