

Rola żywienia i poziomu albumin w procesie leczenia chorób nowotworowych

Tomasz Jastrzębski, Tomasz Polec, Kamil Drucis, Michał Kąkol

Katedra i Klinika Chirurgii Onkologicznej, Gdański Uniwersytet Medyczny

Adres do korespondencji:

dr hab. med. Tomasz Jastrzębski

Katedra i Klinika Chirurgii Onkologicznej Gdański Uniwersytet Medyczny

80-952 Gdańsk, ul. Dębinki 7

e-mail: jasek@post.pl

Wstęp

Niedożywienie, występujące w przebiegu choroby nowotworowej, dotyczy 30-90% chorych (1,2). Zależy od wielu czynników, takich jak rodzaj i umiejscowienie nowotworu, stopień złośliwości, przebieg kliniczny choroby czy sposób leczenia. Do przyczyn niedożywienia zalicza się nieprawidłowe odżywianie się wynikające z trudności w przyjmowaniu pokarmów drogą naturalną (upośledzenie połykania w przypadku raka gardła i jamy ustnej, raka przełyku i wpustu żołądka), zaburzeń czynności przewodu pokarmowego wynikających z zamknięcia światła przez guz nowotworowy (np. rak jelita grubego) powodujących niedrożność i wymioty, utratę apetytu i zmniejszenie przyjmowania pokarmów pod względem ilościowym jak i kalorycznym (rak żołądka, stres związany ze świadomością choroby nowotworowej) a także zmiany metaboliczne wynikające z rozwoju nowotworu (cachexia neoplastica). O ile ostatnia przyczyna jest trudna do leczenia i związana z zaawansowaną chorobą nowotworową, o tyle niedożywienie wynikające z upośledzenia racjonalnego odżywiania się jest możliwe do leczenia. O skali problemu daje obraz praca Khalid i wsp., według której niedożywienie może dotyczyć około 50% chorych kwalifikowanych pierwotnie do leczenia z powodu nowotworów przewodu pokarmowego i płuc (3).

Sposoby oceny stopnia odżywienia pacjenta

Najprostszą definicją niedożywienia jest stwierdzenie utraty należnej masy ciała ponad 10% w okresie ostatnich 3 miesięcy lub/i obniżenie poziomu albuminy poniżej 3.5 g/dL. Jednak w wielu opracowaniach ta definicja nie jest wystarczająca. Oceniając stopień niedożywienia używa się także skali BMI (Body Mass Index=masa ciała (kg) / [wzrost (m)]²), poziomu prealbuminy (4), prognostycznego indeksu odżywienia (PNI – Prognostic Nutritional Index) (5). W Tab.I. podano niektóre narzędzia pozwalające ocenić stopień odżywienia. Pomimo różnych sposobów używanych w tym celu, do najczęstszych należy ocena poziomu albuminy w surowicy krwi (4-9).

Tab. 1 Narzędzia oceniające stopień odżywienia pacjenta

Nutrition Risk Index (NRI) = [1.489 x serum albumin level (g/L)] + [41.7 x (obecna waga/normalna waga pacjenta)]	
> 100	Brak cech niedożywienia
97,5-100	Niewielkie niedożywienie
83,5-97,4	Niedożywienie średniego stopnia
< 83,5	Niedożywienie wysokiego stopnia

Prognostic Nutritional Index (PNI): $1.519 \times$ (poziom albuminy w surowicy krwi) + $41.7 \times$ [obecna waga/normalna waga pacjenta]	
< 40	Prawidłowy poziom odżywienia
40-50	Niedożywienie średniego stopnia
> 50	Niedożywienie wysokiego stopnia
Prognostic Nutritional Index (PNI) (Onodera): $10 \times$ [poziom albuminy w surowicy] – $0.005 \times$ L (całkowita liczba limfocytów we krwi)	
Poziom transferyny (mg/dL)	
176-315	Prawidłowy poziom odżywienia
117-175	Niedożywienie średniego stopnia
< 117	Niedożywienie wysokiego stopnia
Poziom albuminy w surowicy krwi:	
> 3.5 g/dl	Prawidłowy poziom odżywienia
< 3.5 g/dl	Nieprawidłowy poziom odżywienia
Poziom prealbuminy w surowicy krwi:	
> 15 mg/dl	Prawidłowy poziom odżywienia
10 – 15 mg/dl	Niedożywienie średniego stopnia
< 10 mg/dl	Niedożywienie wysokiego stopnia
Utrata wagi ciała:	
< 5%	Prawidłowy poziom odżywienia
5-9%	Niedożywienie średniego stopnia
> 10%	Niedożywienie wysokiego stopnia

Wpływ niedożywienia na wyniki leczenia choroby nowotworowej

Zapotrzebowanie na białko u młodego, zdrowego człowieka wznosi wynosi 0,75 g/kg. m.c. W okresie choroby, leczenia i rekonwalescencji zapotrzebowanie na białko wzrasta przynajmniej dwukrotnie (10). Jak ważne jest prawidłowe odżywienie w chorobie nowotworowej pokazują liczne prace, wykazujące gorszą odpowiedź na leczenie oraz wyższy odsetek niepowodzeń w zakresie wydłużenia życia (11-14).

Obniżenie poziomu albumin, jako wyznacznik niedożywienia, stanowi negatywny czynnik rokowniczy w przypadku raka przełyku (5), raka żołądka (6), raka jelita grubego (8), raka pęcherza moczowego (17) czy raku jajnika (18). Ma to m.in. z wiązek z częstszym występowaniem powikłań pooperacyjnych, wpływających zarówno na długość pobytu chorego w szpitalu jak i odroczenie z tego powodu leczenia uzupełniającego (chemioterapia, radioterapia). Na podstawie poziomu albuminy przed zabiegiem operacyjnym możemy określić grupę ryzyka wystąpienia powikłań pooperacyjnych niezależnie od zastosowanego sposobu leczenia. Gibbs i wsp. obserwowali zależność obniżonego poziomu albumin na częstość powikłań infekcyjnych, w tym sepsy (19). Podobne spostrzeżenia, dotyczące zapalenia układu oddechowego i innych powikłań płucnych, zaobserwował Arozullah i wsp. (20). Ogólne powikłania związane z niskim poziomem albumin w okresie przedoperacyjnym, dotyczące rany, układu sercowo-naczyniowego, oddechowego i moczowego opisali Lai i wsp (8). Z kolei Nozoe i Makela obserwowali wpływ hipoalbuminemii przedoperacyjnej na częstsze występowanie poważnych powikłań dotyczących nieszczelności zespoleń po resekcji przełyku i resekcji jelita grubego (5, 21). Obserwacje tą potwierdza z kolei praca Antoun i wsp., którzy w prospektywnym badaniu oceniającym powikłania pooperacyjne w

okresie 3 miesięcy po zabiegu wykazali w analizie jednoczynnikowej silny wpływ ($p < 0.001$) obniżonego poziomu albuminy na występowanie poważnych powikłań chirurgicznych, powikłań infekcyjnych i innych oraz długość pobytu chorego w szpitalu. W analizie wieloczynnikowej na częstość powikłań pooperacyjnych w sposób statystycznie istotny wpływał niski poziom albumin oraz długość zabiegu powyżej 4 godzin (4).

Na schemacie (Ryc.1) pokazano etapy leczenia oraz przygotowywania pacjenta onkologicznego do leczenia skojarzonego, wymagające racjonalnego odżywiania. Dotyczy ono okresu przed rozpoczęciem leczenia (Etap I), pierwotnego leczenia chirurgicznego i okresu pooperacyjnego (Etap II) nakładającego się na następny etap racjonalnego odżywiania – okres przed rozpoczęciem leczenia uzupełniającego.

Następny schemat (Ryc.2.) przedstawia przykładowy schemat leczenia systemowego (chemioterapia) i miejscowego (radioterapia) podzielonego na etapy leczenia i okresy pozwalające na racjonalne żywienie. Norman i wsp. zauważyli, że w przypadku niedożywienia może być niezbędne ograniczenie dawki cytostatyku lub zmiana okresu pomiędzy cyklami radioterapii, a także całkowite wstrzymanie leczenia. Taka sytuacja ma wpływ na wystąpienie odpowiedzi na leczenie i w konsekwencji na całkowity okres przeżycia (15). Spostrzeżenia te potwierdza praca Krishna i wsp., którzy badali chorych ze szpiczakiem mnogim (myeloma multiplex). Chorzy ci, w grupie 303 osób, przebyli chemioterapię oparta na meplhalanie. Ocenie poddano przypadki neutropenicznego zapalenia błony śluzowej dolnego odcinka przewodu pokarmowego. U chorych tych, po każdym przebytym kursie chemioterapii (w sumie 1529 kursów) obserwowano, czy nie występowały objawy zapalne ze strony przewodu pokarmowego, takie jak gorączka, biegunka, ból brzucha. Badanie wykazało, że aż u 15,5% chorych stwierdzono wystąpienie objawów zapalenia błony śluzowej przewodu pokarmowego jako powikłanie chemioterapii. Stan ten był powodem zaburzeń w przyjmowaniu pokarmów przez chorych a przede wszystkim przyczyną odstąpienia od zaplanowanego przebiegu leczniczego. Jednocześnie badanie to wykazało, zarówno w analizie jednoczynnikowej ($p = 0.0177$) jak i wieloczynnikowej ($p = 0.0061$) ochronny wpływ wysokiego poziomu albumin w surowicy krwi na wystąpienie zmian zapalnych śluzówki przewodu pokarmowego, szczególnie w grupie chorych poddanych przeszczepowi szpiku (16). Z kolei w pracy Hashimoto i wsp. przedstawiono wyniki analizy przeżycia chorych z rakiem żołądka poddanych chemioterapii. W analizie wieloczynnikowej wykazano, że czynnikami wpływającymi na skrócenie długości przeżycia chorych leczonych chemioterapią II-rzutową był m.in. nisko poziom albuminy ($p < 0.01$). Co ciekawe, do czynników rokowniczych nie zaliczał się rodzaj zastosowanego w chemioterapii leku (9).

Prawidłowe przygotowanie chorego z nowotworem do procesu leczniczego obejmującego nie tylko zabieg operacyjny ale i leczenie uzupełniające, powinno obejmować także przygotowanie żywieniowe. W pierwszej kolejności należy rozważyć żywienie doustne a w wybranych przypadkach dojelitowe, jako najbardziej fizjologiczne postępowanie zmierzające nie tylko do podwyższenia parametrów stopnia odżywienia, ale dające szansę choremu na poprawę kondycji ogólnej i w związku z tym lepsze przygotowanie się do stresu metabolicznego, jakim jest zabieg operacyjny. Według zaleceń ESPEN wskazaniem do rozpoczęcia leczenia żywieniowego chorych onkologicznych zgłaszających się po raz pierwszy do lekarza przed planowaną hospitalizacją jest nie tylko utrata masy ciała powyżej 10% ale także planowany okres niedożywienia w trakcie leczenia dłuższy niż 7 dni, planowane leczenie uzupełniające mogące mieć wpływ na utrudnienie przyjmowania bądź wchłaniania pokarmów (radioterapia, chemioterapia) a także stany psychiczne wpływające na ograniczenie normalnej podaży pokarmów i wymagające w związku z tym włączenie produktów wysokoenergetycznych (22). To ostatnie zalecenie jest niezwykle ważne ze względu na częstość występowania stresu związanego z chorobą nowotworową. W polotażowych badaniach własnych, w grupie 91 osób, stwierdzono aż u 64% chorych występowanie stresu o nasileniu ciężkim lub średnim (23). Chorzy ci mogą mieć, jak wskazują dane ESPEN, potrzebę wdrożenia leczenia żywieniowego przed rozpoczęciem leczenia zasadniczego przeciwnowotworowego pomimo braku wymiernych wskaźników klinicznych, takich jak spadek masy ciała powyżej 10% lub obniżony poziom albuminy.

Piśmiennictwo

1. Nitenberg G., Raynard B.: Nutritional support of the cancer patients: issues and dilemmas. *Critical Rev Oncol Hematol* 2000;34:137-168;
2. Pressoir M., Desne S., Berchery D., Rossignol G., Poiree B., Meslier M., Traversier S., Vittot M., Simon M., Gekiere J., Meuric J., Serot F., Falewee M., Rodriques I., Senesse P., Vasson M., Chelle F., Maget B., Antoun S., Bachmann P.: Prevalence, risk factors and complications of malnutrition in French Comprehensive Cancer Centres. *Br J Cancer* 2010;102:966-971;
3. Khalid U., Spiro A., Baldwin C., Sharma B., McGough C., Norman A., Eisen T., O'Brien M., Cunningham D., Andreyev H.: Symptoms and weight loss in patients with gastrointestinal and lung cancer at presentation. *Supp Care Cancer* 2007;15:39-46;
4. Antoun S., Rey A., Beal J., Montange F., Pressoir M., Vasson M., Dupoirion D., Gourdiat-Borye A., Guillaume A., Maget B., Nitenberg G., Raynard B., Bachmann P.: Nutritional risk factor in planned oncologic surgery: what clinical and biological parameters should be routinely used? *World J Surg* 2009;33:1633-1640;
5. Nozoe T., Ninomiya M., Maeda T., Matsukuma A., Nakashima H., Ezaki T.: Prognostic Nutritional Index: a tool to predict the biological aggressiveness of gastric carcinoma. *Surg Today* 2010;40:440-443;
6. Lien Y., Hsieh C., Wu Y., Hsu H., Hsu W., Wang L., Huang M., Huang B.: Preoperative serum albumin level is a prognostic indicator for adenocarcinoma of the gastric cardia. *J Gastrointest Surg* 2004;8:1041-1048;
7. Sun L., Chu K., Cheng S., Lu C., Kuo C., Hsieh J., Shih Y., Chang S., Wang J.: Preoperative serum carcinoembryonic antigen, albumin and age are supplementary to UICC staging system in predicting survival for colorectal cancer patients undergoing surgical treatment. *BMC Cancer* 2009;9:288;
8. Lai C., You J., Yeh C., Chen J., Tang R., Wang J., Chin C.: Low preoperative serum albumin in colon cancer: a risk factor for poor outcome. *Int J Colorectal Dis* 2011;26:473-481;
9. Hashimoto K., Takashima A., Nagashima K., Okazaki S., Nakajima T., Kato K., Hamaguchi T., Yamada Y., Shimada Y.: Progression-free survival in first-line chemotherapy is a prognostic factor in a second-line chemotherapy in patients with advanced gastric cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010;136:1059-1064;
10. Podstawy żywienia klinicznego. Praca pod red. L. Sobotka. Wyd. PZWL, Warszawa 2008;
11. Andreyev H., Norman A., Oates J., Cunningham D.: Why do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy? *Eur J Cancer* 1998;34:503-509;
12. Overson I., Hannibal J., Mortensen E.: The interrelation of weight loss, dietary intake and quality of life in ambulatory patients with cancer of the lung, breast and ovary. *Nutr Cancer* 1993;19:159-167;
13. Ross P., Ashley S., Norton A., Priest K., Waters J., Eisen T., Smith I., O'Brien M.: Do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for lung cancers? *Br J Cancer* 2004;90:1905-1911;
14. Schattner M., Shike M.: Nutrition support of the patient with cancer. In: Shils M., Shike M. et al., eds. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 10th ed. Baltimore: Lippincott and Wilkins, 2006:1290-1313;
15. Norman K., Pichard C., Lochs H., Pirlich M.: Prognostic impact of disease-related malnutrition. *Clin Nutr* 2008;27:5-15;
16. Krishna S., Zhao W., Grazzuti M., Sanathkumar N., Barlogie B., Anaissie E.: Incidence and risk factors for lower alimentary tract mucositis after 1529 courses of chemotherapy in a homogenous population of oncology patients. *Cancer* 2001;117:648-655;
17. Gregg J., Cookson M., Philips S., Salem S., Chang S., Clark P., Davis R., Stimson C., Aghazadeh M., Smith J., Barocas D.: Effect of preoperative nutritional deficiency on mortality after radical cystectomy for bladder cancer. *J Urol* 2011;185:90-96;
18. Geisler J., Linnemeier G., Thomas A., Manahan K.: Nutritional assessment using prealbumin as an objective criterion to determine whom should not undergo primary radical cytoreductive

- surgery for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2007;106:128-131;
19. Gibbs J, Cull W, Henderson W, Daley J, Hur K, Khuri S.: Preoperative serum albumin level as a predictor of operative mortality and morbidity. *Arch Surg* 1999;134:36-42;
20. Arozullah AM, Daley J, Henderson WG, Khuri S.: Multifactorial risk index for predicting postoperative respiratory failure in men after major noncardiac surgery. The National Veterans Administration Surgical Quality Improvement Program. *Ann Surg* 2000;232:242-253;
21. Makela J., Kiviniemi H., Laitinen S.: Risk factors for anastomotic leakage after left-side colorectal resection with rectal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 2003;46:653-660;
22. Arends J., Bodoky G., Bozzetti F., Fearon K., Muscaritoli M., Selga G., van Bokhorst-de van der Schueren A., von Meyenfeldt M.; DGEM (German Society for Nutritional Medicine), Zürcher G, Fietkau R, Aulbert E, Frick B, Holm M, Kneba M, Mestrom HJ, Zander A; ESPEN (European Society for Parenteral and Enteral Nutrition).: ESPEN guidelines on enteral nutrition: non-surgical oncology. *Clin Nutrition* 2006;25:245-259;
23. Król K., Jastrzębski T., Jaśkiewicz J.: Analiza stanu emocjonalnego chorych na nowotwory złośliwe kwalifikowanych do leczenia operacyjnego. *Nowotwory (J Oncol)* 2011;61 (supl 3): s.40.