

VILNIAUS UNIVERSITETAS

Jaroslav
TUMAS

Kasos ir periampulinių navikų,
imunomoduliacijos ir operacinio gydymo
įtaka ligonio medžiagų apykaitai,
sisteminiam uždegiminiam atsakui
ir gydymo išeitims

DAKTARO DISERTACIJA

Medicinos ir sveikatos mokslai,
Medicina, M 001

VILNIUS, 2020

Disertacija rengta 2015–2019 m. Vilniaus universitete.

Mokslinis vadovas – prof. dr. Audrius Šileikis (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

Mokslinis konsultantas – prof. habil. dr. Kęstutis Strupas (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

TURINYS

SANTRUMPOS	5
1. ĮVADAS	7
1.1. Problemos aktualumas	7
1.2. Darbo tikslas	9
1.3. Darbo uždaviniai	9
1.4. Ginamieji teiginiai	9
1.5. Darbo mokslinis naujumas ir reikšmė	10
2. LITERATŪROS APŽVALGA	13
2.1. Kasos ir periampulinių navikų etiologinė struktūra	13
2.2. Kasos vėžio ir periampulinių navikų epidemiologija	18
2.3. Kasos vėžio ir periampulinių navikų prevencija, diagnostika, gydymas: neišspręstos klinikinės problemos	20
2.3.1. Ribotos prevencijos galimybės	20
2.3.2. Vėlyva ir netiksli diagnostika	22
2.3.3. Ribotos gydymo galimybės	24
2.3.4. Nepakankama mitybinių sutrikimų diagnostika ir gydymas	26
2.3.5. Individualizuotos tiksliosios medicinos sprendimų stoka	29
2.4. Pagrindiniai kasos vėžio ir periampulinių navikų patogenezės ir chirurginio gydymo aspektai, lemiantys paciento išėitis	30
2.4.1. Vėžio biologija	30
2.4.2. Sisteminis vėžio poveikis	41
2.4.3. Sisteminis kasos chirurgijos poveikis	43
2.4.4. Pagrindinių vėžio patogenezės aspektų sąsajos ir visapusiško, individualizuoto požiūrio svarba	52
3. TYRIMO METODAI IR TIRIAMIEJI	54
3.1. Tiriamųjų įtraukimas į tyrimą	54
3.2. Imties skaičiavimai	55
3.3. Randomizacija	56
3.4. Tyrimo eiga	56

3.5.	Kiekybinio aminorūgščių tyrimo kraujo plazmoje metodika	58
3.6.	Citokinių tyrimas	59
3.7.	Mitybinės būklės vertinimas	59
	3.7.1. Kūno sandaros vertinimas bioelektrinio impedanso analizės metodu	61
	3.7.2. Kūno sandaros vertinimas kompiuterinės tomografijos metodu	62
3.8.	Chirurginis gydymas	62
	3.8.1. Naviko operabilumo kriterijai	62
	3.8.2. Operacijos metodika	63
3.9.	Gydymo išeičių vertinimas	64
3.10.	Papildomų duomenų surinkimas ir analizavimas	65
3.11.	Statistinė analizė	65
4.	TYRIMO REZULTATAI	67
4.1.	Tyrimo eiga	67
4.2.	Pagrindinės tiriamųjų charakteristikos	68
4.3.	Mitybinės būklės vertinimo rezultatai	70
4.4.	Citokinių tyrimo rezultatai	78
4.5.	Kiekybinio aminorūgščių tyrimo kraujo plazmoje rezultatai	86
4.6.	Gydymo išeičių vertinimo rezultatai	90
4.7.	Laboratorinių tyrimų, mitybinės būklės vertinimo ir gydymo išeičių sąsajų tyrimas	96
5.	REZULTATŲ APTARIMAS	105
6.	IŠVADOS	140
7.	PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS	141
8.	PUBLIKACIJŲ DISERTACIJOS TEMA SĄRAŠAS	143
9.	PRANEŠIMAI TARPTAUTINĖSE KONFERENCIJOSE	143
10.	LITERATŪROS SĄRAŠAS	144
11.	PADEKA	165

SANTRUMPOS

AKTH – adrenokortikotropinis hormonas;

Aminorūgštys: fosfoserinas (Phser), taurinas (Tau), fosfoetanolaminas (Pea), aspartatas (Asp), treoninas (Thr), serinas (Ser), asparaginas (Asn), glutamatas (Glu), glutaminas (Gln), sarkozinas (Sarc), alfa-aminoadipinė rūgštis (Ama), glicinas (Gly), alaninas (Ala), citrulinas (Cit), alfa-aminosviesto rūgštis (Aaba), valinas (Val), cistinas (Cys), metioninas (Met), cistationas (Cysth), izoleucinas (Ile), leucinas (Leu), tirozinas (Tyr), beta-alaninas (Bala), fenilalaninas (Phe), beta-aminoizosviesto rūgštis (Baiba), gama-aminosviesto rūgštis (Gaba), etanolaminas (Etha), hidroksilizinas (Hlys), ornitinas (Orn), lizinas (Lys), 1-metilhistidinas (1Mhis), histidinas (His), triptofanas (Trp), 3-metilhistidinas (3MHis), anserinas (Ans), karnozinas (Car), argininas (Arg), hidroksiprolinas (Hpro), prolinas (Pro);

ASPEN – Amerikos parenterinės ir enterinės mitybos draugija (angl. *American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*);

BIA – bioelektrinio impedanso analizė;

CCI – išsamus komplikacijų indeksas (angl. *Comprehensive Complication Index*);

CRB – C reaktyvus baltymas;

DMNR – didelė mitybos nepakankamumo rizika;

ERAS – Spartesnio sveikimo po operacijos draugija (angl. *Enhanced Recovery after Surgery*);

ESPEN – Europos klinikinės mitybos ir metabolizmo draugija (angl. *The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*);

EUS – endoskopinis ultragarsas;

FFMI – liesosios kūno masės indeksas (angl. *fat free mass index*);

IL – interleukinas;

IPMN – intraduktalinis papilinis mucininis navikas (angl. *Intraductal papillary mucinous neoplasm*);

ITPN – intraduktalinė tubulopapilinė neoplazija (angl. *Intraductal tubulopapillary neoplasm*);

KMI – kūno masės indeksas;

KT – kompiuterinė tomografija;

LSMI – juosmens skeleto raumenų indeksas (angl. *lumbar skeletal muscle index*);

MCN – mucininė cistinė neoplazija (angl. *Mucinous cystic neoplasm*);

MRT – magnetinio rezonanso tomografija;

NCCN – Nacionalinis visapusiško vėžio gydymo tinklas (angl. *National Comprehensive Cancer Network*);

NK – natūralūs žudikai (leukocitai);

NRS 2002 – Mitybinės rizikos patikros anketa 2002 (angl. *Nutritional risk screening 2002*);

PanIN – kasos intraepitelinė neoplazija (angl. *Pancreatic intraepithelial neoplasia*);

PDAC – kasos duktalinė adenokarcinoma (angl. *pancreatic ductal adenocarcinoma*);

POD – pooperacinė diena;

PSO – Pasaulinė sveikatos organizacija;

SGA – subjektyvus globalus vertinimas (angl. *Subjective Global Assessment, SGA*);

SMMW – skeleto raumenų masė (svoris) (angl. *Skeletal muscle mass/weight*);

SSMK – sumažėjęs suvartojamo maisto kiekis;

SUA – sisteminis uždegiminis atsakas;

TGF – transformuojantis augimo faktorius (angl. *Transforming Growth Factor*);

TLK-10 – Tarptautinė ligų ir būklių klasifikacija-10;

TNF α – navikų nekrozės faktorius alfa (angl. *Tumor Necrosis Factor- α*).

1. ĮVADAS

1.1. Problemos aktualumas

Kasos vėžys – aktuali onkologinė problema Lietuvoje ir visame pasaulyje. Sergamumas šiuo vėžiu auga, mirtingumas nemažėja. Manoma, kad iki 2030 m. pagal mirtingumą kasos vėžys aplenks krūties, prostatos ir kolorektalinį vėžius, nors pastarųjų diagnozuojama daugiau [Ducreux, 2019].

Kasos vėžio biologijos ir sisteminių poveikių tyrimai pastaraisiais metais vykdomi ypač aktyviai, tačiau šių tyrimų rezultatų perkėlimas į klinikinę praktiką yra labai ribotas. Būdingi kasos vėžio biologijos ypatumai – molekulinis heterogeniškumas, vėžinis plastiškumas, vėžinės mikroaplinkos savybės, metabolinis ir imuninis perprogramavimas – lemia kasos vėžiui būdingą agresyvumą, taip pat apsunkina mokslinius tyrimus. Vis dar neišspręstos labai svarbios klinikinės problemos: ribotos prevencijos galimybės, vėlyva ir netiksli diagnostika, ribotos gydymo galimybės, nepakankama mitybinių sutrikimų diagnostika ir gydymas, individualizuotos tiksliosios medicinos sprendimų stoka.

Kasos vėžio rizikos veiksnių struktūra įvairialypė, nėra vyraujančių rizikos veiksnių (kiekvieno veiksnio santykinė rizika yra iki dviejų kartų). Be to, kai kurių rizikos veiksnių paplitimas pasaulyje auga (pvz., nutukimo, diabeto, rūkymo). Populiacinių patikros ar ankstyvosios kasos vėžio diagnostikos programų nėra (kasos vėžio bendrapopuliacinė rizika yra tik apie 1 proc.). Net ir tiems pacientams, kuriems kasos vėžio rizika padidėjusi dėl šeiminės anamnezės, germinalinių kasos vėžį predisponuojančių genų mutacijų ar lėtinio pankreatito, savalaikė kasos vėžio diagnostika gali būti sudėtinga ir pavėluota, nes šiuo metu dar nesukurta paprastų, pigių, tikslių ir neinvazinių tyrimų nei ikivėžiniams susirgimams, nei ankstyvųjų stadijų kasos vėžiui diagnozuoti [Urayama, 2015].

Kasos anatomicinė topografinė padėtis, besimptomė eiga ir greitas vėžio progresavimas bei metastazavimas, diagnozavus ligą, lemia vėlyvą kasos vėžio diagnostiką. Vienintelis klinikinėje praktikoje validuotas biožymuo – CA19-9 – nėra nei pakankamai jautrus, nei specifiškas ankstyvajam kasos vėžiui diagnozuoti, todėl būtina identifikuoti, parinkti ir klinikinėje praktikoje validuoti naujus, ankstyvajai diagnostikai tinkamus biožymenis. Kita problema – netiksli diagnostika. Radikalus chirurginis gydymas – vienintelis veiksmingas kasos vėžio gydymo būdas, tačiau pacientų atranka chirurginiam gydymui nėra pakankamai tiksli, operabilumo kriterijai remiasi tik vaizdinių tyrimų metodų rezultatais, todėl po operacijos atlikta galutinė patohistologinė diagnozė dažnai atskleidžia gerybinius navikus arba diagnozuojamas neoperabilus vėžys. Šiuo metu dar nėra

aiškių klinikinių rekomendacijų, kaip turėtų būti gydomi ir stebimi pacientai, kuriems nustatyti gerybiniai kasos navikai, tačiau tiek tam tikrų gerybinių pakitimų, tiek neoperabilaus vėžio atvejais pacientams potencialiai galima taikyti alternatyvius ir mažesniu morbidiškumu, palyginti su operaciniu gydymu, pasižyminčius gydymo metodus.

Dėl būdingų kasos vėžio biologijos aspektų – vėžio plastiškumo, stromos desmoplazijos, ženklaus kasos vėžio heterogeniškumo – įprastiniai onkologiniai gydymo metodai, įskaitant chemoterapiją ir spindulinį gydymą, didžiąjai daliai pacientų yra neveiksmingi [McGuigan, 2018; Seshacharyulu, 2017]. Vienintelis veiksmingas kasos vėžio gydymas – radikali chirurginė operacija, tačiau operaciją galima atlikti tik 10–20 proc. naujai nustatytų atvejų [Gurusamy, 2014; Blum, 2014]. Pankreatoduodeninė rezekcija – plačios apimties operacija, pasižyminti dideliu pooperacinių komplikacijų dažniu (komplikacijų patiria >60 proc. pacientų) [Neoptolemos, 2018; Santilli, 2014; Jourdan, 2012].

Maždaug 85 proc. pacientų, kuriems diagnozuojamas neoperabilus kasos vėžys, diagnozės nustatymo metu pastebimas mitybos nepakankamumas ir smarkus svorio netekimas [Blum, 2014; Henry, 2011; Ritchie, 2013]. Apskaičiuota, kad 20–30 proc. mirčių nuo vėžio priežastis – vėžinė kacheksija [Ní Bhuachalla, 2018]. Ilgą laiką tradiciškai manyta, kad pacientų, kuriems galima atlikti pankreatoduodeninę rezekciją (t. y., pacientai, kuriems nustatytas ankstyvesnių stadijų vėžys), mityba yra normali, tačiau pastaraisiais metais nustatyta, kad šiems reliatyviai geresnės prognozės pacientams taip pat būdingi mitybiniai sutrikimai, pavyzdžiui, sarkopenija [Di Sebastiano, 2013; Cloyd, 2018; Cooper, 2015; Okumura, 2015]. Dažnai šie pacientai turi ansvorio ar yra nutukę; tai maskuoja mitybos sutrikimus ir uždelsia jų diagnostiką [Joglekar, 2015]. Be to, kaip jau buvo minėta, pankreatoduodeninė rezekcija – plačios apimties operacija, kuriai būdinga dažnos pooperacinės komplikacijos; galimi ūmūs ligonių mitybos sutrikimai, susiję su operacijos stresu ir stipriu uždegiminiu atsaku. Nepaisant intensyvių tyrimų ir pastaraisiais metais išleistų naujų mitybinių sutrikimų klasifikacijų ir klinikinės praktikos rekomendacijų [Winter, 2006; Jensen, 2012; Weekes, 2011; Jensen, 2013; Bozzetti, 2016], šiandien išlieka daug neišspręstų diagnostikos ir gydymo problemų, kurios lemia medikų nenorą atsižvelgti į šią problemą [Yu, 2015; Olivares, 2016] ir nepatenkintus klinikinius pacientų poreikius [Worthington, 2011; Ham, 2014; Cynober, 2003].

Individualizuotos, tiksliosios medicinos sprendimai, įskaitant pacientų skirstymą (stratifikaciją) į atskiras prevencijos, gydymo, prognostines grupes, konkrečiam molekuliniam vėžio fenotipui pritaikytus gydymo metodus, iš esmės pakeitė daugelio onkologinių susirgimų diagnostiką, gydymą ir prognozę [Doherty, 2019]. Vis dėlto kasos vėžio srityje individualizuotos medicinos sprendimų

taikymas išlieka ribotas: trūksta tinkamų biožymenų pacientams skirstyti, kasos vėžio heterogeniškumas ir vėžinių ląstelių plastiškumas apsunkina individualizuoto gydymo metodų identifikavimą ir taikymą, o pastarųjų metų kasos vėžio biologijos mokslo pasiekimų įgyvendinimas klinikinėje praktikoje lieka nepakankamas [Kamisawa, 2016]. Norint labiau pagerinti išgyvenamumą ir pacientų gyvenimo kokybę, reikalingi inovatyvūs sprendimai: tinkamas pacientų skirstymas, molekulinis fenotipavimas, sistemų biologijos principais paremti įvairių „ominių“ biožymenų tyrimai, vėžio audinių ir sisteminių biožymenų derinimas. Sergantiesiems kasos vėžiu gydymas šiandien vis dar skiriamas „bandymo ir klaidos“ metodu, todėl jis daugeliu atvejų vis dar neatitinka individualių paciento poreikių ir biologinių vėžio savybių, o netinkamai paskirtas gydymas turi neigiamų pasekmių ir išgyvenamumui, ir paciento gyvenimo kokybei [Tiriac, 2018].

1.2. Darbo tikslas

Įvertinti kasos duktalinės adenokarcinomos (PDAC) ir kitų periampulinių navikų pagrindinius patogenezės aspektus (įskaitant vėžio biologiją, sisteminių uždegimą, mitybos sutrikimus), medicininės intervencijas (įskaitant imunomitybą, chirurginį gydymą), jų sąsajas ir įtaką ligonio išėjimams.

1.3. Darbo uždaviniai

1.3.1. Nustatyti sergančiųjų PDAC ir kitais periampuliniais navikais medžiagų apykaitos, mitybinės būklės ir uždegiminių rodiklių ypatumus.

1.3.2. Nustatyti medžiagų apykaitos, mitybinės būklės ir uždegiminių rodiklių sąsajas su gydymo išėjimais ir pooperaciniais uždegiminiais rodikliais.

1.3.3. Atlikti mitybinės būklės rodiklių ir mitybinių sutrikimų diagnostikos įrankių analizę, palyginti klinikinėje praktikoje naudojamus ir eksperimentinius rodiklius bei jų sąsajas.

1.3.4. Įvertinti mitybinio paruošimo, naudojant papildus su imunomoduliaciniais komponentais, įtaką pooperacinėms išėjimams.

1.3.5. Parengti sergančiųjų kasos vėžiu ir kitais periampuliniais navikais perioperacinio ištyrimo ir gydymo rekomendacijas.

1.4. Ginamieji teiginiai

1.4.1. Sergantiesiems PDAC ir kitais periampuliniais navikais būdingi laboratoriniai ir instrumentiniai tyrimų metodais nustatomi pakitimai, atspindintys vėžio biologijos ir sisteminius vėžio poveikius.

1.4.2. Ankstyvai ir tiksliai diagnostikai, prognozavimui ir gydymo parinkimui svarbu derinti įvairius vėžio biologijos ir sisteminius vėžio poveikius atspindinčius biožymenis.

1.4.3. Vėžio biologijos ir sisteminiai vėžio poveikiai reikšmingai veikia sergančiųjų PDAC ir kitais periampuliniais navikais išėitis.

1.4.4. Kūno sandaros kitimai (sarkopenija) – ankstyvas PDAC ir kitų periampulinių navikų simptomas, o KT metodai padeda anksti diagnozuoti kūno sandaros pakitimus ir mitybinius sutrikimus.

1.4.5. Perioperaciniu laikotarpiu paskirta imunomityba gali pagerinti sergančiųjų PDAC ir kitais periampuliniais navikais išėitis.

1.5. Darbo mokslinis naujumas ir reikšmė

Šiame darbe tirta neselektyvi, įprastinėje klinikinėje praktikoje gydomų pacientų grupė. Įvairiems glaudžiai susijusiems PDAC ir kitų periampulinių navikų patogenezės aspektams tirti taikyti klinikinėje praktikoje naudojami ir kai kurie eksperimentiniai tyrimų metodai, išsamus klinikinis pacientų apibūdinimas. Ypatingas dėmesys skirtas dabartinėms neišspręstoms klinikinės praktikos problemoms: vėlyvai ir netiksliai diagnostikai, nepakankamai mitybinių sutrikimų diagnostikai ir gydymui, individualizuotos tiksliosios medicinos sprendimų stokai. Pagrindinis tyrimo tikslas – įvertinti PDAC ir kitų periampulinių navikų patogenezės aspektų (vėžio biologijos, sisteminio uždegimo, mitybos sutrikimų) ir medicininių intervencijų (imunomitybinio, chirurginio gydymo) sąsajas ir įtaką ligonio išėitims.

Galimiems biožymenims identifikuoti kaip eksperimentinis metabolominis tyrimas pasirinktas kiekybinis aminorūgščių tyrimas kraujo plazmoje. Aminorūgštys labai svarbios kasos vėžio biologijoje: pastaraisiais metais nustatyta ne tik gliutamino, bet ir kitų aminorūgščių, įskaitant proliną [Olivares, 2017], seriną, gliciną [Maddocks, 2017], svarba kasos vėžio biologijoje. Aminorūgščių, kaip svarbios metabolitų grupės, tyrimų svarba nustatyta parengus metabolominių tyrimų kasos vėžio srityje apžvalgą [Tumas, 2016; Tumas, 2015]. Rengiant disertaciją, publikuota sisteminė metabolominių kasos vėžio biožymenų apžvalga patvirtino šio pasirinkimo tikslingumą: nustatytos kelių šimtų įvairių metabolitų ir jų grupių sąsajos su kasos vėžiu, tačiau dažniausiai stebėta sąsaja su sisteminėmis aminorūgščių koncentracijomis, ypač gliutamatu ir histidinu [Long, 2018]. Disertacijos autoriui atlikus kiekybinį aminorūgščių kraujo plazmoje tyrimą, palyginus PDAC ir kitų periampulinių navikų grupes, nustatyta reikšmingų vienuolikos aminorūgščių koncentracijų pakitimų. Gauta naujų, iki šiol

nepublikuotų duomenų: kai kurios aminorūgštys, tirtos rengiant šią disertaciją ir identifikuotos kaip galimi biožymenys, nebuvo tiriamos kituose publikuotuose tyrimuose (Citr, Aaba, 3Mhis); nustatyta trijų aminorūgščių koncentracijų (Asn, Aaba, His) kraujo plazmoje koreliacija su vėžio stadijomis ir kai kurių aminorūgščių koncentracijų būdinga dinamika, priklausoma nuo vėžio stadijos; nustatyta 3-metilo histidino – specifinio skeleto raumenų metabolito – koncentracijų koreliacija su PDAC diagnoze. Be to, rasta statistiškai reikšminga sąsaja tarp Ala, Glu, Aaba ir Lys koncentracijų sumažėjimo ir mitybinių sutrikimų. Atlikus sisteminę iki šiol publikuotų duomenų analizę, įvertintas aminorūgščių tyrimų panaudojimas kasos vėžio diagnostikoje ir identifikuoti diskordantinius duomenis galimai veikiantys veiksniai – metodologiniai tyrimų trūkumai ir skirtumai bei pacientų fenotipavimo ir skirstymo problemos.

Tiriant sisteminio uždegiminio atsako (SUA) rodiklius (IL-6, IL-10, TNF- α , CRB) prieš operaciją ir po jos, nustatyti svarbūs ir statistiškai reikšmingi skirtumai tarp tiriamųjų grupių: prieš operaciją PDAC grupės tiriamiesiems nustatyti didesni SUA rodikliai (IL-6 koncentracijos), o po operacijos PDAC grupės pacientams nustatyti žemesni SUA rodikliai, palyginti su kitų periampulinių navikų grupe (IL-6 ir CRB koncentracijos serume). Nustatyta statistiškai reikšminga IL-6 ir CRB koncentracijų priklausomybė nuo komplikacijų dažnio ir sunkumo, be to, sudarius regresijos lygtis, nustatyta reikšminga mitybinės būklės rodiklių įtaka pooperacinėms CRB ir IL-6 koncentracijoms. Įvertinus šios disertacijos ir publikuotus duomenis, galima daryti prielaidą, kad prieš operaciją ir po jos matuojamos IL-6 koncentracijos serume gali turėti svarbią reikšmę (a) kaip PDAC diagnostinis žymuo (kartu su kitais biožymenimis diferencijuojant PDAC ir kitus kasos navikus), (b) kaip prognostinis žymuo, susijęs su pooperacinių komplikacijų vystymusi ir bendra išgyvenamumo prognoze, ir (c) kaip vėžio kacheksijos žymuo.

Disertacijoje naudoti įvairūs mitybinės būklės tyrimai: apklausos, antropometriniai matavimai, instrumentiniai ir laboratoriniai tyrimai. Šie tyrimai taikyti mitybinių sutrikimų patikrai ir diagnostikai, derinant klinikinėje praktikoje dažnai naudojamus ir naujus (KT metodas skeleto raumenų masei vertinti) ar eksperimentinius (aminorūgščių koncentracijos plazmoje) tyrimų metodus. Darbo tikslas – įvertinti ir palyginti įvairius mitybinės būklės rodiklius ir mitybinių sutrikimų diagnostikos įrankius, mitybinių sutrikimų įtaką paciento išėjimui ir sudaryti rekomendacijas dėl sergančių kasos vėžiu pacientų mitybinės būklės ištyrimo. Nustatyta, kad mitybinių sutrikimų patikros įrankis NRS 2002, subjektyvūs rodikliai ir antropometriniai matavimai (įskaitant KMI) yra nepakankamai jautrūs mitybinių sutrikimų diagnostikai sergančiųjų PDAC ir kitais periampuliniiais navikais grupėje. Jautriausias ir klinikinėje praktikoje lengvai pritaikomas metodas – KT matuojamas juosmens skeleto raumenų indeksas

(LSMI). LSMI rodiklio sumažėjimas nustatytas didžiausiai daliai (52,5 %) tirtų pacientų. Atlikus sisteminę publikuotų duomenų analizę, nustatyta didelė įvairovė: sarkopenijos dažnis tiriamųjų grupėse – 11,1–68,8 proc. Šią įvairovę gali lemti daug veiksnių (pvz., tiriamųjų amžius, lytis, fizinis aktyvumas ir kt.), tačiau svarbios ir metodologinės priežastys: taikomi skirtingi tyrimų metodai, tyrimų standartizavimo ir normos ribų validavimo stoka ir kt. Tyrimų tikslumą galimai pagerintų instrumentinių tyrimų derinimas su laboratoriniais rodikliais (pvz., 3-metilo histidino koncentracija plazmoje), atspindinčiais skeleto raumenų apykaitą: disertacijoje nustatyta statistiškai reikšminga priklausomybė tarp 3MHis koncentracijų ir PDAC diagnozės. Šiuo metu tyrimų, kuriuose būtų derinami skirtingi instrumentiniai ir laboratoriniai mitybinės būklės rodikliai ir lyginamos šių rodiklių priklausomybės, nėra.

Imunomitybiniai preparatai rekomenduojami pacientams, kuriems atliekama pankreatoduodeninės rezekcijos operacija (minėti preparatai gali sumažinti infekcinių komplikacijų dažnį), tačiau poveikis kitiems išeičių parametrams šiuo metu vis dar nėra aiškus. Be to, šiandien dar nežinoma, kuriems pacientams imunomityba yra veiksmingiausia (pvz., pacientams, kuriems diagnozuotas vėžys, turintiems mitybinių sutrikimų ir pan.). Disertacijoje komplikacijoms vertinti panaudotas neseniai sukurtas jautresnis už įprastinę Clavien-Dindo klasifikaciją (CDC) įrankis – išsamus komplikacijų indeksas (CCI) – ir nustatytas statistiškai reikšmingas imunomitybos poveikis sunkių ir (ar) dauginių komplikacijų dažniui, vertinant pooperacines komplikacijas pagal CCI, bet ne CDC. Be to, pacientams, kuriems diagnozuota PDAC, nustatytas didesnis imunomitybos poveikis sunkių ir (ar) dauginių komplikacijų dažniui, tačiau mitybiniai sutrikimai neturėjo įtakos imunomitybos poveikiui. Taigi, galime daryti prielaidą, kad imunomitybos poveikis pacientams, kuriems diagnozuota PDAC, gali būti stipresnis dėl didesnių imuninės sistemos sutrikimų, tačiau šiuos radinius reikėtų patvirtinti atliekant platesnės apimties tyrimus.

Vertintos visų tirtų klinikinių parametru, laboratorinių ir instrumentinių rodiklių sąsajos su gydymo išėjimais. Sudarius regresijos lygtis, nustatyta didelė bendra mitybinės būklės rodiklių įtaka komplikacijų dažniui ir sunkumui (CCI); didžiausi CCI indeksai fiksuoti pacientams, kuriems nustatytas sarkopeninis nutukimas, ir nepakankamo svorio pacientams, sergantiems sarkopenija. Apibendrinus disertacijos ir publikuotus duomenis, parengtos praktinės diagnostikos, gydymo parinkimo ir prognozavimo, priešoperacinio ištyrimo ir paruošimo, gydymo ir išeičių vertinimo rekomendacijos.

2. LITERATŪROS APŽVALGA

2.1. Kasos ir periampulinių navikų etiologinė struktūra

Prieš aptariant kasos vėžio epidemiologiją, patogenezę, prevencijos, diagnostikos ir gydymo aspektus, svarbu apibrėžti disertacijoje vartojamus terminus „kasos navikai“, „periampuliniai navikai“, „kasos vėžys“, „operabilus kasos vėžys“, nes medicininėje literatūroje šie terminai vartojami skirtingai.

Terminu **kasos navikas** disertacijoje apibūdinami įvairūs kasos dariniai, įskaitant gerybinius, piktybinius ir uždegiminės kilmės, kuriuos nustačius klinikinėje praktikoje gali būti taikomas chirurginis gydymas. Dabartinė kasos navikų diagnostika daugiausia remiasi vaizdinių tyrimų rezultatais, todėl galutinė histologinė kasos navikų diagnozė įprastai nustatoma ištyrus chirurgiškai pašalintus audinius.

Terminu **periampulinis navikas** apibūdinami navikai, nustatomi 2 cm spinduliu aplink didįjį dvylikapirštės žarnos (Vaterio) spenelį. Šie navikai gali susidaryti iš keturių skirtingų anatominių struktūrų: (1) kasos galvos, (2) Vaterio spenelio, (3) dvylikapirštės žarnos ir (4) distalinės tulžies latako dalies [Neoptolemos, 2018]. Minėtų struktūrų vėžys sudaro įvairią dalį chirurgiškai pašalintų periampulinių navikų: Vaterio spenelio vėžys – 15–25 proc., dvylikapirštės žarnos vėžys – 4–9 proc., distalinio tulžies latako vėžys – 9–15 proc., kasos vėžys – 56–66 proc. [Rishi, 2015]. Vėžys labai skirtingas etiologiniu, prognostiniu, gydymo parinkimo aspektais; pvz., *KRAS* mutacijos identifikuojamos beveik 100 proc. PDAC atveju, tačiau šio geno mutacijos nustatomos tik 42–52 proc. Vaterio spenelio vėžio, 22–23 proc. tulžies latako vėžio ir 32–35 proc. dvylikapirštės žarnos vėžio atveju [Chandrasegaram, 2016]. Kitaip negu PDAC, dėl tulžies latako obstrukcijos periampuliniai navikai įprastai pasireiškia anksčiau, todėl dažnai yra operabilūs ir sudaro gana didelę dalį (iki 30 proc.) pankreatoduodeninės rezekcijos būdu pašalintų navikų [Pea, 2018]. Kaip ir kasos navikų atveju, galutinė histologinė diagnozė įprastai nustatoma patohistologiškai ištyrus chirurginiu būdu pašalintus audinius.

Terminas **kasos vėžys** apima grupę etiologiniu, patogeneziniu ir kitais aspektais skirtingų vėžio tipų, klasifikuojamų pagal topografinius ir morfologinius ICD-O-3 klasifikacijos kodus. Didžiąją kasos vėžio dalį (apie 95 proc.) sudaro egzokrininės kasos dalies adenokarcinomos (angl. *pancreatic ductal adenocarcinoma*, PDAC), kitus 5 proc. – neuroendokrininiai kasos navikai, pankreatoblastoma ir kt. PDAC ir neuroendokrininiai navikai skirstomi į

etiologiniu ir prognostiniu požiūriu skirtingus histologinius potipius (2.1 lentelė) [Chen, 2018].

2.1 lentelė. Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) kasos navikų klasifikacija

Epiteliniai navikai
Gerybiniai
<ul style="list-style-type: none"> · Acininių ląstelių cistadenoma · Serozinė cistadenoma
Ikivėžiniai dariniai
<ul style="list-style-type: none"> · Kasos intraepitelinė neoplazija (angl. <i>Pancreatic intraepithelial neoplasia</i>) 3 laipsnio (PanIN-3) · Intraduktalinis papilinis mucininis navikas (angl. <i>Intraductal papillary mucinous neoplasm</i>) (IPMN) su žemo ir vidutinio laipsnio displazija · Intraduktalinis papilinis mucininis navikas (IPMN) su aukšto laipsnio displazija · Intraduktalinė tubulopapilinė neoplazija (angl. <i>Intraductal tubulopapillary neoplasm</i>) (ITPN) · Mucininė cistinė neoplazija (angl. <i>Mucinous cystic neoplasm</i>) (MCN) su žemo ir vidutinio laipsnio displazija · Mucininė cistinė neoplazija (MCN) su aukšto laipsnio displazija
Vėžiniai dariniai
<p>Kasos duktalinė adenokarcinoma (angl. <i>Pancreatic ductal adenocarcinoma</i>) (PDAC):</p> <ul style="list-style-type: none"> · Plokščialąstelinė adenokarcinoma (angl. <i>Adenosquamous carcinoma</i>) · Mucininė adenokarcinoma · Hepatoidinė karcinoma · Medulinė karcinoma · Žiedinių ląstelių karcinoma (angl. <i>Signet ring cell carcinoma</i>) · Nediferencijuota karcinoma · Nediferencijuota karcinoma su osteoklastus primenančiomis ląstelėmis
Acininių ląstelių karcinoma
Acininių ląstelių cistadenokarcinoma
Intraduktalinis papilinis mucininis navikas (neoplazija) (IPMN) susieta su invazine karcinoma
Mišri acininių ląstelių ir duktalinė karcinoma
Mišri acininių ląstelių ir neuroendokrininė karcinoma
Mišri acininių ląstelių, duktalinė ir neuroendokrininė karcinoma

Mišri duktalinė ir neuroendokrininė karcinoma
Mucininė cistinė neoplazija (MCN) susieta su invazine karcinoma
Pankreatoblastoma
Serozinė cistadenokarcinoma
Pseudopapilinė solidinė neoplazija
Neuroendokrininės kasos dalies neoplazijos (PSO atnaujinta 2017 m.)
Gerybiniai
Nefunkcionuojantys (nesindrominiai) neuroendokrininiai navikai: <ul style="list-style-type: none"> · Kasos neuroendokrininė mikroadenoma · Nefunkcionuojantis neuroendokrininis navikas
Funkcionuojantys (sindrominiai) neuroendokrininiai navikai: <ul style="list-style-type: none"> · Insulinoma · Glukagonoma · Somatostatinoma · Gastrinoma · VIPoma · Serotoniną produkuojantys navikai · AKTH produkuojantis navikas
Vėžiniai dariniai
Kasos neuroendokrininė karcinoma (blogai diferencijuota neuroendokrininė neoplazija): <ul style="list-style-type: none"> · Neuroendokrininė karcinoma · Smulkiųjų ląstelių neuroendokrininė karcinoma · Didelių ląstelių neuroendokrininė karcinoma
Mišrios neuroendokrininės neneuroendokrininės neoplazijos: <ul style="list-style-type: none"> · Mišri duktalinė neuroendokrininė karcinoma · Mišri acininių ląstelių neuroendokrininė karcinoma

Vadovaujantis Nacionalinio visapusiško vėžio gydymo tinklo (angl. *National Comprehensive Cancer Network*, NCCN) klinikinėmis gairėmis (versija 2.2016), **operabilus kasos vėžys** apibrėžiamas kaip kasos navikas be aiškių atokaus išplitimo ir vietinių audinių peraugimo požymių: nekontaktuojantis su pilviniu kamieniu, viršutine pasaito arterija ir vena, bendrąja kepenų arterija, vartų vena; kontakto su viršutine pasaito vena plotas yra ≤ 180 laipsnių; venos kontūras tolygus [Seshacharyulu, 2017]. Ši apibrėžimą rekomenduoja taikyti ir Europos ekspertų grupės [Bockhorn, 2014].

Nagrinėjant literatūros šaltinius, sunkumą kelia tai, kad skirtingi kasos vėžio ir navikų tipai neretai nagrinėjami kartu, o epidemiologinių duomenų vertinimas gali būti netikslus dėl kodavimo praktikos: navikus koduojant tik pagal TLK-10 klasifikaciją, neatsižvelgiama į morfologinius potipius (ICD-O-3 morfologinę klasifikaciją), kurie nustatomi patohistologinio tyrimo metu. Esant išplitusiam kasos vėžiui, patohistologinis tyrimas dažnai neatliekamas, todėl galutinė diagnozė gali būti netiksli [Rishi, 2015]. Suomijoje atliekant vėžio registro tyrimą, išanalizuoti 4 922 pacientų, kuriems diagnozuota PDAC, duomenys. Daugiau negu penkerius metus išgyveno tik 89 pacientai; 45 iš jų buvo klaidingai registruoti ir PDAC diagnozė jiems niekuomet nebuvo nustatyta. Dar 18 pacientų niekuomet nebuvo atliktas patohistologinis tyrimas. Likusiems 26 pacientams patohistologiniu tyrimu patvirtinta PDAC diagnozė, tačiau pakartotinai analizuoti patologiniai mėginiai PDAC diagnozę patvirtino tik 10 pacientų. Kitiems pacientams buvo diagnozuota cholangiokarcinoma arba Vaterio spenelio vėžys [Erdmann, 2015].

Kasos vėžys vystosi iš **ikivėžinių darinių**. Įprastai kasos vėžys diagnozuojamas vėlai, todėl žinių apie ikivėžinius kasos darinius trūksta. Trys išsamiausiai apibūdinti ikivėžiniai dariniai – tai **kasos intraepitelinė neoplazija** (angl. *pancreatic intraepithelial neoplasia*, **PanIN**), **intraduktalinė papilinė mucininė neoplazma** (angl. *intraductal papillary mucinous neoplasm*, **IPMN**) ir **mucininė cistinė neoplazma** (angl. *mucinous cystic neoplasm*, **MCN**). Atskiri šių ikivėžinių darinių židiniai nustatomi daugiau negu 80 proc. chirurgiškai pašalintų kasos vėžio audinių. Be to, šie navikai sudaro apie 20 proc. chirurgiškai pašalintų kasos navikų [Neoptolemos, 2018].

PanIN pirmą kartą suklasifikuota 2001 m. (1–3 laipsnio PanIN). Tai dažniausiai diagnozuojamas ikivėžinis kasos darinys, įprastai susidarantis smulkiuosiuose kasos latakuose, molekuline patologija artimiausias PDAC [McGuigan, 2018]. Atliekant autopsiją, PanIN nustatoma 33 proc. asmenų. Didžioji dalis PanIN darinių niekuomet neprogresuoja iki PDAC. Apskaičiuota, kad kasos vėžys vystosi maždaug 1,5 proc. vyrų ir 1,3 proc. moterų, kuriems nustatyta PanIN, o vidutinis laikas iki PDAC diagnozės yra 11,3–12,3 metų [McGuigan, 2018].

IPMN apima plačią patologinių potipių grupę. Įprastai ši neoplazma susidaro stambiuosiuose kasos latakuose, didelė dalis rezekuotų IPMN turi piktybinių ląstelių. MCN sudaro apie 25 proc. visų rezekuotų cistinių kasos darinių. Šiose neoplazmose taip pat dažnai nustatoma piktybinių ląstelių (apie 17,5 proc. atveju) [McGuigan, 2018]. Cistiniai kasos dariniai – dažnas atsitiktinis radiologinis radinys, nustatomas maždaug 2 proc. suaugusiųjų ir net 10 proc. vyresnių negu 70 metų asmenų [Ryan, 2014]. Neseniai atlikto daugiacentrio tyrimo duomenimis, cistiniai dariniai su žemo ar vidutinio laipsnio displazija diagnozuoti net 44 proc.

pacientų, kuriems dėl cistinių kasos darinių atlikta pankreatektomija [Srivastava, 2019]. Deja, šiuo metu dar nėra aiškių rekomendacijų, kaip turėtų būti gydomi ir (ar) stebimi pacientai, kuriems diagnozuota kasos cista ir ikivėžiniai kasos susirgimai, nėra sukurta patikimų patikros dėl kasos vėžio metodų didelės rizikos pacientams, nepakanka ir tikslių diagnostikos metodų, padedančių patikimai diferencijuoti ikivėžinius susirgimus ir kasos vėžį. Tai, viena vertus, riboja veiksmingą gydymą didelės rizikos pacientams, kita vertus, lemia agresyvaus gydymo taikymą mažos rizikos grupės pacientams.

Individualizuotos tiksliosios medicinos eroje ypač svarbu identifikuoti molekulinis kasos vėžio biožymenis ir potipius. Pastaraisiais metais suintensyvėjęs kasos vėžio molekulinio fenotipavimo tyrimams, genominiams, transkriptominiams ir metabolominiams tyrimams identifikuoti skirtingi molekuliniai kasos vėžio potipiai. E. A. Collissonas ir bendraautorai [Collisson, 2011] pagal įvairių genų raišką kasos vėžį suskirstė į tris potipius: 1) klasikinių (sustiprėjusių *TMEM45B*, *TFF1*, *MUC13* genų raiška); 2) kvazi-mezenchiminį (sustiprėjusių *AIM2*, *GPM6B*, *NT5E* genų raiška) ir 3) panašų į egzokrininį (sustiprėjusių *REG1B*, *PNLIPRP2*, *CFTR* genų raiška). R. A. Moffittas ir kt. [Moffitt, 2015] kasos vėžį siūlo klasifikuoti į keturis potipius: 1) normalios stromos (sustiprėjusių *ACTA2*, *VIM* ir *DES* genų raiška); 2) aktyvios stromos (sustiprėjusių *ITGAM*, *CCL13*, *CCL18*, *SPARC*, *WNT2*, *WNT5A*, *MMP9* ir *MMP11* genų raiška); 3) klasikinių (sustiprėjusių *BTNL8*, *FAM3D* ir *ATAD4* genų raiška) ir 4) panašų į bazinį (sustiprėjusių *VGLL1*, *UCA1* ir *SI00A2* genų raiška). P. Bailey ir bendraautorai [Bailey, 2016] taip pat identifikuoja keturis skirtingus potipius: 1) plokščialąstelinį (sustiprėjusių *TP53* ir *KDM6A* genų raiška); 2) kasos kamieninių ląstelių (sustiprėjusių *FOXA2/3*, *PDX1* ir *MNX1* genų raiška); 3) imunogeninį (sustiprėjusių imunines funkcijas atliekančių genų raiška) ir 4) sutrikusios diferenciacijos endokrininį ir egzokrininį (sustiprėjusių *KRAS*, *NR5A2*, *RBPJL*, *NEUROD1* ir *NKX2-2* genų raiška). N. Waddellas ir kt. pagal struktūrinius genomo persitvarkymus kasos vėžį klasifikuoja į keturis potipius: 1) stabilų (mažiau negu 50 struktūrinių variantų); 2) lokalių persitvarkymų (mažiausiai 50 somatinių persitvarkymų); 3) išsibarsčiusių persitvarkymų (50–200 struktūrinių variantų) ir 4) nestabilų (daugiau negu 200 struktūrinių persitvarkymų) [Waddell, 2015; Yadav, 2018]. Sujungę šių autorių naudotus ir kitus kandidatinius molekulinis žymenis, L. Zhao ir bendraautorai [Zhao, 2018], naudodami net 160 skirtingų žymenų ir ištyrę 1 200 PDAC mėginių, PDAC suskirstė į šešis molekulinis potipius (L1–L6). Minėtina, kad L1, L2 ir L6 potipiuose vyraavo specifiniai vėžio žymenis, o L3, L4 ir L5 potipiuose – specifiniai stromos žymenis. Nustatyta šių potipių koreliacija su klinikinėmis išėtimis: L1 (~22 %) potipiui reikšmingi genai, susiję su angliavandenių apykaita, būdingas vidutinės trukmės išgyvenamumas; L2 (~22 %) susijęs su blogiausia

prognoze, šiam potipiui reikšmingi su ląstelės proliferacija susiję genai. 23 proc. pacientų nustatytas L6 potipis, susijęs su vidutiniu išgyvenamumu ir lipidų bei baltymų apykaitoje dalyvaujančių genų raiškos pakitimais. L3 (~12 %) potipiui būdinga koreliacija su blogesne prognoze, genų, susijusių su kolagenu, raiškos pakitimais. L4 (~14 %) būdinga pakitusi genų, susijusių su imuninėmis funkcijomis, raiška, santykinai geresnė prognozė. L5 (~7 %) taip pat būdinga geresnė prognozė, pakitusi genų, susijusių su neurotransmiterių apykaita ir insulino sekrecija, raiška [Zhao, 2018]. Pažymėtina, kad visuose minėtuose tyrimuose nustatytų genų rinkiniai menkai persidengia ir šiuo metu nėra viena iš aptartų molekulinė klasifikacijų nėra vieningai ir plačiai priimta, todėl reikia tolesnių tyrimų šių klasifikacijų tarpusavio sąsajoms ir ryšiui su gydymo parinkimu, išėjimais, prognoze nustatyti.

Atlikę metabolominius tyrimus, A. Daemen ir bendraautorai [Daemen, 2015] identifikavo tris metabolinius kasos vėžio potipius, kurie iš dalies koreliuoja su anksčiau identifiкуotais genominiiais potipiais: 1) lėtos proliferacijos (mažas aminorūgščių ir angliavandenių kiekis), 2) glikolitinis (padidėję glikolizės ir serino apykaitos metabolitų kiekiai, aktyvi gliutaminolizė ir anaplerotinės trikarboksilinių rūgščių ciklo reakcijos, koreliacija su kvazi-mezenchiminiu potipiu) ir 3) lipogeninis (padidėję lipidų apykaitos metabolitų, trikarboksilinių rūgščių ciklo metabolitų, mitochondrijų kiekiai, didesnis deguonies suvartojimas, koreliacija su klasikiniu potipiu) [Daemen, 2015].

Minėti tyrimai dar kartą patvirtina didelį kasos vėžio heterogeniškumą.

2.2. Kasos vėžio ir periampulinių navikų epidemiologija

Kasos vėžys – aktuali onkologinė problema tiek Lietuvoje, tiek visame pasaulyje. Šiam vėžiui būdingas agresyvumas ir ypač didelis mirtingumas, ribotos gydymo galimybės. Sergamumas šiuo vėžiu auga: 2007–2017 m. sergamumas visomis onkologinėmis ligomis pasaulyje išaugo 25,4 proc. (23,9–27,0 %), o sergamumas kasos vėžiu išaugo net 39,9 proc. (36,7–42,6 %) [GBD, 2017]. Pagal amžių standartizuotas didžiausias sergamumas kasos vėžiu registruotas Čekijos Respublikoje (iki 11,9 atvejų 100 000 gyventojų), taip pat kitose Rytų Europos šalyse ir Šiaurės Amerikoje [Kamisawa, 2016; Ferlay, 2012]. Lietuvoje 2012 m. sergamumas kasos vėžiu siekė 10,6 atvejų 100 000 gyventojų, diagnozuoti 246 nauji atvejai per metus [Neoptolemos, 2018]. 2012 m. naujų kasos vėžio atvejų dažnis pasaulyje siekė 337 872 atvejus, mirtingumas – 330 391 pacientą per metus. Europoje per metus nustatyti 103 773 nauji atvejai, 104 481 mirties atvejais. Nors mirtingumas nuo onkologinių ligų mažėja, mirštamumas nuo kasos vėžio beveik

nesikeičia: apie 20 proc. pacientų, kuriems diagnozuojama PDAC, miršta per pirmuosius metus, 93 proc. – per penkerius metus. 2012 m. JAV kasos vėžys sudarė apie 3 proc. visų naujų vėžio atvejų per metus ir apie 7 proc. visų mirties nuo vėžio atvejų per metus. Taikant šiuolaikinį palaikomąjį gydymą ir chemoterapiją, pacientų, kuriems nustatytas neoperabilus kasos vėžys, išgyvenamumas vienus metus padidėjo maždaug 10–30 proc., tačiau bendrasis išgyvenamumas penkerius metus pasikeitė nedaug (didžiausią patirtį sukaupusiuose centruose skaičiuojama tik 5–7 proc.) [Neoptolemos, 2018]. Vidutinis ligonių išgyvenamumas, kai liga metastazavusi, yra 3–5 mėnesiai, kai liga išplitusi vietiškai, išgyvenamumas siekia 10 mėnesių. Ligoniu, kuriems atliekama pankreatoduodeninė rezekcija, išgyvenamumas daugiau negu penkerius metus yra 7–25 proc. [Gurusamy, 2014; Barauskas, 2008].

Didelę reikšmę augančiam kasos vėžio dažniui turi populiacijos senėjimas. Kasos vėžys išimtinai retai diagnozuojamas asmenims iki 40 metų ir retai – asmenims iki 50 metų amžiaus. Italijoje tik 10 proc. visų atvejų diagnozuota asmenims iki 60 metų (plg.: 55 proc. – asmenims nuo 60 iki 80 metų, apie 35 proc. – asmenims, kuriems daugiau negu 80 metų). Vidutinis kasos vėžio diagnozavimo amžius – 71 metai [Ryan, 2014]. Prognozuojama, kad vyresnio amžiaus asmenų (>65 m.) dalis bendroje populiacijoje išaugs nuo 16 proc. (fiksuota 2010 m.) iki 29 proc. (prognozuojama 2060 m.) [Gibson, 2015]. Senėjant populiacijai, galima prognozuoti, kad kasos vėžio dažnis dar labiau augs. Kitų svarbių rizikos veiksnių – nutukimo ir diabeto – dažnis taip pat auga. Manoma, kad po 2020 m. kasos vėžys bus antroje vietoje pagal mirtingumą nuo vėžio tokiose išsivysčiusiose šalyse kaip JAV. Europoje jau 2017 m. pagal mirtingumą nuo vėžio kasos vėžys buvo trečioje vietoje po plaučių ir kolorektinio vėžio. Galima manyti, kad šios kasos vėžio sergamumo ir mirtingumo tendencijos išliks ir ateityje: populiacija sensta, rizikos veiksnių dažnis auga, o veiksmingų kasos vėžio prevencijos, ankstyvos diagnostikos ir gydymo priemonių vis dar nėra [Neoptolemos, 2018]. Manoma, kad iki 2030 m. pagal mirtingumą kasos vėžys aplenks krūtis, prostatos ir kolorektalinį vėžius, nors pastarųjų diagnozuojama daugiau [Ducreux, 2019].

Esant įvairiems periampuliniams navikams, sergančiųjų išgyvenamumas skiriasi: pacientų, kuriems nustatytas Vaterio spenelio vėžys, išgyvenamumas penkerius metus siekia 37–60 proc.; pacientų, kuriems diagnozuota tulžies latakų cholangiokarcinoma, išgyvenamumas yra 34 proc. (jei pacientai jaunesni negu 50 metų) ir 14 proc. (jei pacientai vyresni negu 70 metų); pacientų, sergančių dvylikapirštės žarnos vėžiu, išgyvenamumas – 67 proc. [Chandrasegaram, 2016; Urbonas, 2015].

2.3. Kasos vėžio ir periampulinių navikų prevencija, diagnostika, gydymas: neišspręstos klinikinės problemos

2.3.1. Ribotos prevencijos galimybės

Kasos vėžio rizikos veiksnių struktūra įvairialypė. Nėra vyraujančių rizikos veiksnių (santykinė rizika įprastai siekia apie du kartus), kai kurių rizikos veiksnių paplitimas pasaulyje auga (pvz., nutukimo, diabeto, rūkymo). Šiuo metu žinomi šie pagrindiniai rizikos veiksniai:

- **Rūkymas** kasos vėžio riziką didina apie 75 proc. Rizika, metus rūkyti, išlieka iki 10 metų [Kamisawa, 2016].
- **Alkoholio vartojimas** (>30 g gryno alkoholio per dieną). Rūkymas ir gausus alkoholio vartojimas išsivysčiusiose šalyse gali būti susiję su maždaug 10–30 proc. kasos vėžio atvejų [Neoptolemos, 2018].
- **Lėtinis uždegimas**. Maždaug 5 proc. sergančiųjų lėtiniu pankreatitu vidutiniškai per 20 m. išsivysto kasos vėžys, todėl kasos vėžio rizika sergantiesiems lėtiniu pankreatitu yra 13 kartų didesnė negu bendros populiacijos asmenims [McGuigan, 2018]. Šeiminiis pankreatitas kasos vėžio riziką padidina net apie 70 kartų [Ying, 2016]. Sergantieji lėtiniu ir šeiminiu pankreatitu priklauso padidėjusios rizikos grupei, kuriai būtų naudinga patikra dėl kasos vėžio, tačiau šiuo metu patikimų kasos vėžio ankstyvos diagnostikos tyrimų nėra.
- **Diabetas** kasos vėžio riziką didina apie 30 proc. Panašiu poveikiu pasižymi ir rezistentiškumas insulinui: rezistentiškumui padidėjus vieno standartinio nuokrypio dydžiu, rizika išauga 66 proc. [Murphy, 2018]. 50–66 proc. sergančiųjų kasos vėžiu ankstyvesnėse ar vėlyvesnėse ligos stadijose nustatoma hiperglikemija, daliai diagnozuojamas su kasos vėžiu susijęs arba vadinamasis 3c tipo diabetas. Šie simptomai pasireiškia nepriklausomai nuo kasos vėžio dydžio ir išplitimo, taip pat nuo kasos parenchimos netekimo apimčių. Vis dėlto kai kuriems pacientams kasos vėžio rizika, diagnozavus diabetą, išlieka daugiau negu 20 metų, taigi diabetas gali būti ne tik kasos vėžio pasekmė, bet ir rizikos veiksnys [Kamisawa, 2016].
- **Nutukimas** (ypač centrinio tipo nutukimas) [Kamisawa, 2016]. Nutukimas (ypač centrinio tipo) yra vienas iš kasos vėžio išsivystymo rizikos veiksnių [Martin-Moreno, 2009; Klopper, 2014]. 2014 m. pagal amžių standartizuotas nutukimo ($KMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) dažnis: 10,8 proc. vyrų ir 15,0 proc. moterų. Antsvorio ($KMI 25\text{--}30 \text{ kg/m}^2$) dažnis: 24,4 proc. vyrų ir 27,9 proc. moterų [Murphy, 2018]. Šis dažnis auga visuose pasaulio

žemynuose. Manoma, kad 2025 m. nutukimas bus nustatomas 18 proc. vyrų ir 21 proc. moterų. Taigi nutukimo kaip rizikos veiksnio reikšmė auga. Be to, 2009 m. atlikto retrospektyvinio tyrimo duomenimis, didelio laipsnio nutukimas ($KMI >35 \text{ kg/m}^2$) susijęs su vėžio, išplitusio į limfmazgius, dažnumu ir mažesniu išgyvenamumu [Henry, 2011]. Vis dėlto šiandien dar nėra aišku, ar KMI ir kasos vėžio rizikos priklausomybė yra linijinė: atlikus plačios apimties tyrimus, paremtus *Kaiser Permanente* registru, didžiausias pacientų, sergančių storosios žarnos vėžiu ($n = 3\,408$), mirtingumas nustatytas tų pacientų, kurių KMI diagnozės metu buvo žemas ($KMI <18,5 \text{ kg/m}^2$) arba kuriems diagnozuotas II–III laipsnio nutukimas ($KMI >35 \text{ kg/m}^2$). Geriausi išgyvenamumo rodikliai – pacientų, kuriems KMI diagnozės metu nustatytas antsvoris ir I laipsnio nutukimas [Kroenke, 2016]. Atlikus panašų sergančiųjų kasos vėžiu ($n = 977$) tyrimą, nustatyta priklausomybė tarp kacheksijos (tyrime apibrėžta kaip >5 proc. kūno svorio netekimas per 6 mėn. iki diagnozės) ir blogesnio išgyvenamumo, tačiau priklausomybė tarp kokios nors KMI kategorijos ir išgyvenamumo nenustatyta [Hendifar, 2018].

- **Šeiminė anamnezė ar genetinė predispozicija** nustatoma iki 10 proc. pacientų, sergančių kasos vėžiu [Miyatake, 2018]. Rizika sirgti didėja maždaug du kartus [Kamisawa, 2016]. Vis tik germinalinių vėžį predisponuojančių genų mutacijų nustatoma tik apie 20 proc. šeimų [Whitcomb, 2015]. Daugelis polinkio paveldėti vėžį sindromų gali pasireikšti kasos vėžiu: kasos vėžys vystosi 36 proc. pacientų, kuriems nustatytas Peutzo ir Jegherso sindromas, 17–58 proc. pacientų, kuriems būdingi šeiminiai netipiniai dauginiai apgamai ir melanomos sindromas, 49 proc. pacientų, kuriems diagnozuotas paveldimas pankreatitas, taip pat mažesnei daliai pacientų, kuriems būdinga *BRCA1* ir *BRCA2*, heterozigotinės *PALB2*, *ATM* genų mutacijos, *Lynch*, *Li Fraumeni* sindromai [Zhang, 2018]. Šeiminė adenominė storosios žarnos polipozė dėl *APC* geno mutacijų periampulinių navikų riziką padidina 100–200 kartų [Pea, 2018].
- **Kiti galimi kasos vėžio rizikos veiksniai**, kurių svarba mažiau ištirta. Tai įvairūs dietų veiksniai (raudonos mėsos, riebaus maisto vartojimas, šviežių vaisių ir daržovių stoka), toksinai (pvz., pesticidai, sunkieji metalai, benzenas) [Canivet, 2018].

Apskaičiuota, kad apie 36 proc. kasos vėžio atvejų lemia gyvenimo būdo ir aplinkos veiksniai. Taigi maždaug trečdalis šio vėžio atvejų galima būtų išvengti laikantis sveikos gyvensenos principų [Kamisawa, 2016].

Populiacinių patikros ar ankstyvosios kasos vėžio diagnostikos programų nėra. Kasos vėžio bendrapopuliacinė rizika yra tik apie 1 proc. Be to, šiuo metu dar

nesukurta paprastų, pigių, tikslių ir neinvazinių tyrimų nei ikivėžiniams susirgimams, nei ankstyvųjų stadijų kasos vėžiui diagnozuoti [Urayama, 2015]. Net ir tiems pacientams, kuriems kasos vėžio rizika (apibrėžiama kaip rizika per visą gyvenimą, siekianti >5 proc. [Zhang, 2018]) smarkiai išaugusi dėl šeiminės anamnezės, germinalinių kasos vėžį predisponuojančių genų mutacijų ar lėtinio pankreatito, savalaikė kasos vėžio diagnostika gali būti sudėtinga ir pavėluota [Urayama, 2015; Kamisawa, 2016].

2.3.2. Vėlyva ir netiksli diagnostika

Vėlyvą kasos vėžio diagnostiką lemia keli veiksniai:

- **Kasos anatominė topografinė padėtis.** Kasa yra tarp skrandžio ir užpakalinės pilvo sienos. Kasos galva įsiterpusi į dvylikapirštės žarnos įdubą ir suaugusi su jos siena. Užpakaliniu paviršiumi kasa liečia apatinę tuščiąją veną, aortą, viršutinę pasaito arteriją ir veną. Kasos anatominė padėtis – viena iš vėlyvos kasos vėžio diagnozės priežasčių, nes pacientai įprastai nejaučia simptomų ankstyvose vėžio stadijose, o giliai pilvo ertmėje esantis navikas neaptinkamas klinikiniais tyrimų metodais.
- **Greitas kasos vėžio progresavimas ir metastazavimas, diagnozavus ligą.** Laikotarpis nuo pirmųjų neoplastinių savybių turinčių ląstelių susidarymo iki vėžio diagnozavimo galimai apima kelerius ar net keliolika metų. Vis dėlto, kai kasos vėžys diagnozuojamas, jo progresavimas yra labai spartus: nuo T1 iki T4 stadijos trunka tik apie 14 mėnesių [Yu, 2015]. Manoma, kad šiam laikotarpiui būdingi vadinamieji „katastrofiniai“ genetiniai persitvarkymai, įskaitant chromotripsį ir chromoanasintezę [Ratnaparkhe, 2018; Notta, 2016], labai paspartinantys kancerogenezės procesą. Be to, kasos vėžio metastazavimas – ypač ankstyvas reiškinys. Metastazės dažnai vystosi beveik tuo pat metu, kaip ir pirminis vėžio židinis [Miyatake, 2018; Ansari, 2018].
- **Nėra ankstyvos vėžio diagnostikos biožymenų.** Šiandien dažniausiai naudojamas vienintelis klinikinėje praktikoje validuotas kasos vėžio seruminis biožymuo CA19-9 nėra nei pakankamai jautrus, nei pakankamai specifiškas ankstyvai kasos vėžio ar ikivėžinių susirgimų diagnostikai: teigiama prognostinė vertė, taikant įprastines normos ribas (iki 37 U/ml), yra tik 0,9 proc. [Urayama, 2015]. Kiti šio biožymens trūkumai: klaidingai neigiami pacientų, kuriems nustatyta Lewis kraujo grupė, rezultatai (5–10 proc. asmenų populiacijoje) ir klaidingai teigiami pacientų, kuriems nustatyta obstrukcinė gelta, tyrimo rezultatai (10–60 proc. pacientų). Priešoperacinės CA19-9 koncentracijos gali suteikti naudingos

prognostinės informacijos: pacientų, kurių CA19-9 koncentracija normali (<37 U/ml), vidutinis išgyvenamumas ilgesnis (32–36 mėn., plg. 12–15 mėn., kai CA19-9 koncentracija >37 U/ml), o CA19-9 koncentracija <100 U/ml rodo, kad vėžys galimai operabilus [Ballehaninna, 2012]. Šiuo metu tiriami, bet klinikinėje praktikoje nevaliduoti kiti seruminiai baltyminiai biožymenys: MIC-1, CECAM-1, Span-1, DUPAN-2, Alpha4GnT, PAM4 ir įvairūs šių ir kitų biožymenų deriniai [Zhang, 2018].

Kita problema – netiksli diagnostika. Dabartinė priešoperacinė kasos vėžio diagnostika daugiausia remiasi vaizdiniais tyrimų metodais. Įtarus kasos naviką, trūksta tinkamų įrankių tiksliai diagnozei nustatyti, vėžio stadijai ir išplitimui įvertinti. Sudėtinga parinkti tinkamą gydymą ir numatyti pacientams alternatyvius ir individualizuotus gydymo metodus. Kaip jau buvo minėta, vadovaujantis Nacionalinio visapusiško vėžio gydymo tinklo (angl. *National Comprehensive Cancer Network*, NCCN) klinikinėmis gairėmis (versija 2.2016), *operabilus kasos vėžys* apibrėžiamas kaip kasos navikas be aiškių atokaus išplitimo ir vietinių audinių peraugimo požymių: nekontaktuojantis su pilviniu kamieniu, viršutine pasaito arterija ir vena, bendraja kepenų arterija, vartų vena; kontakto su viršutine pasaito vena plotas yra ≤180 laipsnių; venos kontūras tolygus [Seshacharyulu, 2017]. Vienintelis veiksmingas kasos vėžio gydymo būdas – radikalus chirurginis gydymas, tačiau pacientų atranka chirurginiam gydymui nėra pakankamai tiksli, operabilumo kriterijai remiasi tik vaizdinių tyrimų metodų rezultatais, po operacijos atlikta galutinė patohistologinė diagnozė dažnai atskleidžia buvus gerybinius navikus arba diagnozuojamas neoperabilus vėžys. Manoma, kad tik apie 10 proc. visų diagnozuotų kasos vėžio atvejų operacijos metu nėra vietiskai ar atokiai išplitę, t. y. iš tiesų yra operabilūs [Zhang, 2018]. Kartais kasos navikas susidaro dėl židinio lėtinio pankreatito ir radiologiškai gali būti nediferencijuojamas nuo piktybinių kasos susirgimų [Zhang, 2018]. Šiuo metu dar nėra aiškių klinikinių rekomendacijų, kaip turėtų būti gydomi ir stebimi pacientai, kuriems nustatyti gerybiniai kasos navikai, tačiau tiek tam tikrų gerybinių pakitimų, tiek neoperabilaus vėžio atvejais pacientams potencialiai galima taikyti alternatyvius ir mažesniu morbidiškumu, palyginti su operaciniu gydymu, pasižyminčius gydymo metodus. Išanalizavus daugiau negu 700 pacientų, kuriems atlikta pankreatoduodeninė rezekcija ar pankreatektomija, duomenis, matyti, kad 7–16 proc. pacientų (kai kuriuose tyrimuose nurodoma net iki 25 proc. pacientų) po operacijos diagnozuoti gerybiniai navikai [Bathe, 2011]. Dėl minėtų priežasčių labai svarbi standartizuota, įrodymais grįstos medicinos principais paremta diagnostika, koncentruotina specializuotuose, dideliu klinikiniu aktyvumu pasižyminčiuose centruose.

Kelete klinikinės praktikos gairių rekomenduojamas vaizdinis tyrimo metodas – kompiuterinė tomografija (CT); geriausia – specialus KT diagnostikos kasos ligoms protokolas [Bockhorn, 2014]. Išsamioje metaanalizėje [Zhang, 2018] nustatytas CT jautrumas ir specifiškumas kasos navikams diagnozuoti buvo atitinkamai 89 proc. ir 90 proc. ir prilygo magnetinio rezonanso tomografijos tyrimo jautrumui ir specifiškumui. Vis dėlto metodo jautrumas neoperabiliam vėžiui diagnozuoti siekia tik 52–91 proc. (pvz., kraujagyslių peraugimo identifikavimo jautrumas – tik apie 60 proc.).

Per pastarąjį dešimtmetį išstobulėję vaizdiniai tyrimo metodai (sonoskopija, kompiuterinė tomografija, magnetinio rezonanso tomografija) leidžia tiksliau įvertinti kasos vėžio stadiją ir išplitimą bei geriau atrinkti operaciniam gydymui tinkamus ligonius, tačiau šie tyrimų metodai netinka naviko tipui identifikuoti. Prieš operaciją tiriant ligonį, vaizdiniai tyrimų metodai kai kuriais atvejais derinami su biopsija [Zhang, 2018]. Pastaraisiais metais kai kuriose klinikinėse gairėse rekomenduojamas tyrimų metodas, taikomas po CT ar MRT tyrimo, – endoskopinis ultragarsas (EUS), derinamas su plonos adatos aspiracine biopsija; šio tyrimo jautrumas ir specifiškumas yra atitinkamai 85 proc. ir 96 proc. [Zhang, 2012]. Kituose tyrimuose diagnozė iš priešoperacinės kasos biopsijos nustatoma rečiau (dažnis – 71 proc.). Be to, nors biopsijos jautrumas siekia apie 85 proc., neigiama prognostinė vertė yra tik 64 proc., todėl neigiamas biopsijos atsakymas neturi įtakos klinikiniam sprendimams [Bathe, 2011]. Kai kuriais atvejais EUS taikymą riboja anatomicinė naviko padėtis.

Šiuo metu galutinės histologinės kasos vėžio diagnozės ir prognozės nustatymas yra vėlyvas ir įprastai remiasi operacinės medžiagos patohistologinio tyrimo rezultatais. Vis dėlto patohistologinis tyrimas taip pat ne visuomet yra tikslus, labai priklauso nuo tyrėjo patirties ir kompetencijos; nustatyta akivaizdžių skirtumų tarp kelių tyrėjų nustatytų diagnozių (pvz., tiriant periampulinius navikus, kurie gali susidaryti iš kelių skirtingų anatominių struktūrų) [Pea, 2018]. Papildomi molekuliniai biožymenys smarkiai pagerintų kasos ir periampulinių navikų diagnostiką.

2.3.3. Ribotos gydymo galimybės

Dėl būdingų kasos vėžio biologijos aspektų – vėžio plastiškumo, stromos desmoplazijos, didelio kasos vėžio heterogeniškumo – įprastiniai onkologiniai gydymo metodai, įskaitant chemoterapiją ir spindulinį gydymą, didžiąjai daliai pacientų yra neveiksmingi [McGuigan, 2018; Seshacharyulu, 2017]. Šiuo metu adjuvantinei, neoadjuvantinei terapijai ar neoperabiliam kasos vėžiui gydyti taikomų chemoterapijos režimų – FOLFIRINOX (fluorouracilas, leukovorinas,

irinotekanas, oksiplatina), gemcitabino ar konjuguoto su albuminu paklitakselio – veiksmingumas yra ribotas. Vienintelis veiksmingas kasos vėžio gydymas, kaip jau buvo minėta, – radikali chirurginė operacija, tačiau šis gydymas galimas tik 10–20 proc. naujai nustatytų atvejų [Gurusamy, 2014; Blum, 2014]. Iš 703 sergančiųjų PDAC, užregistruotų Prancūzijos PDAC duomenų bazėje, chirurginis gydymas taikytas 17 proc., vietiskai išplitęs vėžys operacijos metu nustatytas 32 proc., o metastazavęs – 51 proc. [Canivet, 2018]. Vis dėlto chirurginis gydymas išgyvenamumą taip pat padidina ribotai: operuotų pacientų su santykinai ankstyvesnėmis vėžio stadijomis išgyvenamumas penkerius metus yra 20–30 proc., bendrasis išgyvenamumas siekia apie 7 proc. [Neoptolemos, 2018].

Kaip jau buvo minėta, pankreatoduodeninė rezekcija – plačios apimties operacija, kuriai būdinga dažnos pooperacinės komplikacijos [Santilli, 2014; Jourdan, 2012]. Komplikacijos, atlikus pankreatoduodeninę rezekciją, ne tik tiesiogiai lemia mirštamumą po šios operacijos, bet ir sąlygoja mažesni išgyvenamumą dėl atidėto sisteminio gydymo. Pastebima tendencija kasos vėžiu sergančių ligonių gydymą koncentruoti specializuotuose centruose, kur daugiadisciplinės kasos ligų gydymo komandos sukaupia pakankamą diagnostikos ir gydymo patirtį ir taiko Europos ir pasaulio profesinių organizacijų įvertintas ir patvirtintas, standartizuotas klinikinės praktikos rekomendacijas, sudėtingus diagnostikos ir gydymo metodus. Specializuotuose centruose, kuriuose chirurginio kasos vėžio gydymo apimtys siekia daugiau negu 15–20 atvejų per metus, kasos navikų gydymo rezultatai yra geresni [Kamisawa, 2016]. Pastaraisiais metais didelio chirurginio aktyvumo centruose pooperacinis mirtingumas sumažėjo net iki <5 proc., tačiau komplikacijų dažnis išlieka aukštas (komplikacijų patiria >60 proc. pacientų) [Neoptolemos, 2018]. Vokietijoje atliktame tyrime nustatyta didelė priklausomybė tarp centre gydomų pacientų skaičiaus ir komplikacijų dažnio bei mirtingumo (centruose, kurių aktyvumas buvo žemiausias, mirtingumas siekė 11,5 proc., o centruose, kurių aktyvumas buvo didžiausias, – 6,5 proc.). Apskaičiuota, kad, kasos vėžiu sergantiems pacientams centralizuojant teikiamas paslaugas, Vokietijoje per metus galima būtų išvengti iki 94 mirčių [Krautz, 2018]. Tokia centralizacija Nyderlanduose lėmė mirtingumo po pankreatektomijos sumažėjimą 4,7 proc. (nuo 9,8 proc. iki 5,1 proc.) [Wilde, 2012]. JAV atliktame tyrime taip pat nustatyta sąsaja tarp centro chirurginio aktyvumo ir išgyvenamumo (didesnio aktyvumo centruose išgyvenamumas siekė 20,3 mėn., mažesnio aktyvumo centruose – 15,7 mėn.), hospitalizacijos trukmės (didesnio aktyvumo centruose – 9 dienos, mažesnio aktyvumo centruose – 12 dienų) bei mirtingumo per 30 dienų (didesnio aktyvumo centruose – 2 proc., mažesnio aktyvumo centruose – 6,3 proc.) [Lidsky, 2017]. Minėtina ir dar viena JAV atliktame tyrime išryškėjusi problema, taip pat susijusi su chirurgine centro patirtimi ir aktyvumu, –

tai konservatyvaus gydymo taikymas pacientams, kuriems nustatytas operabilus kasos vėžys: tik 38,2 proc. pacientų, kuriems diagnozuotas I stadijos kasos vėžys, atlikta kasos operacija, kur kas dažniau konservatyvus gydymas vietoje chirurginio siūlytas mažesnio aktyvumo centruose [Strobel, 2019].

Taigi dėl aptartų priežasčių ypač svarbu kasos ir periampulinių navikų diagnostiką ir gydymą centralizuoti didelio chirurginio aktyvumo centruose, taikyti standartizuotus, įrodymais grįstos medicinos principais paremtus metodus, tinkamai paruošti pacientą plačios apimties chirurginėms intervencijoms [Strobel, 2019].

2.3.4. Nepakankama mitybinių sutrikimų diagnostika ir gydymas

Kaip jau buvo minėta, maždaug 85 proc. pacientų, kuriems diagnozuojamas neoperabilus kasos vėžys, diagnozės nustatymo metu pastebėtas mitybos nepakankamumas ir smarkus svorio netekimas (14 proc. pacientų diagnozės nustatymo metu buvo netekę 10–20 proc. įprastinio svorio, 15 proc. pacientų – daugiau negu 20 proc. įprastinio svorio) [Blum, 2014; Henry, 2011; Ritchie, 2013]. Apskaičiuota, kad 20–30 proc. mirčių nuo vėžio priežastis – vėžinė kacheksija [Ní Bhuachalla, 2018]. Mitybos nepakankamumas turi neigiamą įtaką sergančiųjų vėžiu sergamumui, gydymo toleravimui, susijęs su didesniu pooperacinių komplikacijų dažniu, ilgesne hospitalizacija ir didesnėmis gydymo išlaidomis [Ryan, 2014]. Kaip jau minėta, tradiciškai manyta, kad pacientų, kuriems galima atlikti pankreatoduodeninę rezekciją (t. y. pacientų, kuriems diagnozuotas ankstyvesnių stadijų vėžys), mityba yra normali, tačiau pastaraisiais metais nustatyta, kad šiems reliatyviai geresnės prognozės pacientams taip pat būdingi mitybiniai sutrikimai, pavyzdžiui, sarkopenija [Di Sebastiano, 2013; Cloyd, 2018; Cooper, 2015; Okumura, 2015]. Mitybinę būklę gali lemti ir kiti veiksniai: iki 75 proc. ligonių, kuriems atliekama pankreatoduodeninė rezekcija dėl kasos vėžio, nustatoma mechaninė gelta [Jourdan, 2012], galimas ir egzokrininės kasos funkcijos nepakankamumas. Kaip jau buvo minėta, pankreatoduodeninė rezekcija – plačios apimties operacija, kuriai būdinga dažnos pooperacinės komplikacijos (30–65 proc. operuotų ligonių) [Winter, 2006]. Galimi ūmūs ligonių mitybiniai sutrikimai, susiję su operacijos stresu ir stipriu uždegiminiu atsaku. Taigi būtina tinkamai vertinti ligonių, kuriems atliekama pankreatoduodeninė rezekcija, mitybą ir koreguoti nustatytus sutrikimus. Dažnai šie pacientai turi antsvorio ar yra nutukę (netenkama vidutiniškai tik 7 proc. svorio) [Henry, 2011; Lassen, 2012]); tai maskuoja mitybos sutrikimus ir uždelsia šių sutrikimų diagnostiką [Joglekar, 2015]. Sarkopenija būdinga ir vyresnio amžiaus asmenims: ji nustatoma 14 proc.

65–70 m. asmenų ir 53 proc. vyresnių negu 80 m. asmenų [Santilli, 2014]. Dažniausiai kasos vėžiu serga 65–75 m. asmenys. Taigi su mažesne raumenų mase gali būti susijęs ir vyresnis ligonių amžius.

Apklausų metu nustatyta, kad dėl mitybinių sutrikimų ir kacheksijos gydytojai tradiciškai tiria pacientus, kuriems nustatomas sumažėjęs KMI ir kurie netenka daug svorio [Yu, 2015; Olivares, 2016; Muscaritoli, 2016]. Pastaraisiais metais aprašytas platus mitybinių sutrikimų spektras, įskaitant kūno sandaros pakitimus, kurie gali būti diagnozuojami visų KMI kategorijų pacientams [Jensen, 2013; Bozzetti, 2016]. Įvairiuose tyimuose nustatytas sarkopenijos dažnis skirtingas, tačiau neseniai atliktoje 11 tyrimų (n = 2 297) metaanalizėje pacientams, sergantiems kasos vėžiu, nustatytas vidutinis sarkopenijos dažnis buvo 45,4 proc., o sarkopeninio nutukimo dažnis – 13 proc. [Mintziras, 2018]. Svarbu tai, kad minėti mitybiniai sutrikimai susiję su blogesnėmis išeitimis [Miyagi, 2011; Guillaumond, 2013; Palsson-McDermott, 2013; Zheng, 2012].

Remiantis ASPEN (angl. *The American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*), ESPEN (angl. *The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*) ir kitų profesinių organizacijų rekomendacijomis, mitybinės būklės patikra turėtų būti atliekama kiekvienam hospitalizuojamam pacientui [Winter, 2006; Jensen, 2012; Weekes, 2011; Jensen, 2013; Bozzetti, 2016]. Tokios patikros metu identifikuojami pacientai, kuriems nustatoma didesnė mitybinės būklės sutrikimų rizika, – jiems turėtų būti atliekamas išsamesnis mitybinės būklės vertinimas. Nepaisant įrankių gausos, patikra išlieka nepakankama. Manoma, kad tai lemia nepakankamas medicinos personalo žinių lygis ir visuotinai priimtų kriterijų stoka. Be to, naudojant šiuos įrankius, mitybinių sutrikimų rizika gali būti neįvertinta ar klaidingai įvertinta, kai pacientas yra nutukęs ar turi antsvorio arba kai mitybiniai sutrikimai vystosi ilgesnį laiką [Jensen, 2013; Marik, 2010].

Tolesnis mitybinės būklės vertinimas remiasi antropometriniais, kūno sandaros ir funkcijų, laboratoriniais tyrimais ir klinikiniais duomenimis. Nė vienas iš mitybinės būklės rodiklių nėra pakankamai jautrus ir specifiškas, be to, atspindi skirtingus aspektus, todėl įvairius metodus mitybinei būklei vertinti rekomenduojama taikyti kompleksiskai [Evans, 2014]. Vertinant sergančiųjų kasos vėžiu mitybinę būklę, svarbu atsižvelgti į galimą egzokrininių kasos funkcijų nepakankamumą (pastebima 68–92 proc. sergančiųjų [Klopper T, 2014]).

Vienas iš ankstyviausių mitybinės būklės sutrikimų požymių – sumažėjusi skeleto raumenų masė, arba sarkopenija. Sergant onkologinėmis ligomis, gali būti pastebimas raumenų masės mažėjimas riebalinio audinio masei nesikeičiant ar net jai didėjant. Jei pacientas nutukęs, tokia būklė vadinama *sarkopeniniu nutukimu*. Netaikant kūno sandaros tyrimo metodų, tokių asmenų mitybiniai sutrikimai gali likti neįvertinti [Shinkawa, 2013]. Siekiant tiksliai įvertinti raumenų masę, gali būti

naudojami radiologiniai metodai (kompiuterinės tomografijos, magnetinio rezonanso tomografinis tyrimas).

Pastaraisiais metais dėl plačios apimties chirurgijos smarkiai suaktyvėjo dėmesys kasos vėžio sisteminių imuninių ir metabolinių poveikių tyrimams [Santilli, 2014; Jourdan, 2012], taip pat sisteminio uždegimo poveikiams [Evans, 2014; Shinkawa, 2013]. Išleista daug naujų mitybinių sutrikimų klasifikacijų, diagnostikos ir gydymo gairių bei rekomendacijų, taikytinų įvairiose klinikinėse situacijose [Winter, 2006; Jensen, 2012; Weekes, 2011; Jensen, 2013; Bozzetti, 2016]. Pagrindinis šių gairių ir rekomendacijų tikslas – savalaikė ir tiksli mitybinių sutrikimų diagnostika, o mitybinio sergančiųjų kasos vėžiu gydymo tikslai – palaikyti ar pagerinti mitybinę būklę, koreguoti vėžio gydymo (chemoterapijos, radioterapijos) šalutinius mitybinius poveikius, taip pat pagerinti paciento gyvenimo kokybę ir prognozę. Tik laiku paskirtos mitybinių sutrikimų prevencijos ir gydymo priemonės yra veiksmingos. Vėlesnėse kacheksijos stadijose visi dabartiniai mitybinio palaikymo metodai yra neveiksmingi, galimas tik paliatyvus palaikomasis gydymas, siekiant pagerinti gyvenimo kokybę [Szpetnar, 2014]. Vis dėlto, nors šiuo metu nebėra abejonių, kad mitybinis palaikymas yra labai svarbus, užtikrinant kokybišką sergančiųjų kasos vėžiu sveikatos priežiūrą, lieka daug neišspręstų klinikinės praktikos problemų. Visų pirma, dėl mitybinių sutrikimų patikros įrankių, apibrėžimų ir klasifikacijų bei klinikinės praktikos rekomendacijų gausos ir kai kuriais atvejais nesutampančių rekomendacijų sunku parinkti kasdinei praktikai tinkamiausius įrankius ir diagnostikos bei gydymo metodus. Vis dar neaišku, kurie mitybiniai sutrikimai yra svarbiausi, labiausiai lemiantys paciento išėitis, ir kokiais tyrimų metodais jie turi būti diagnozuojami. Nežinoma, kokios įvairių mitybinių sutrikimų bei įvairiais metodais gautų rezultatų sąsajos. Neišspręstas klausimas, kokioms pacientų grupėms tam tikros mitybinio palaikymo priemonės yra veiksmingiausios [Szpetnar, 2014; Weijs, 2014]. Šios neišspręstos klinikinės praktikos problemos lemia nepakankamą mitybinių sutrikimų diagnostiką (pvz., remiantis nacionalinio Vokietijos registro duomenimis, kacheksija ir mitybos nepakankamumas diagnozuoti tik 4,3–8,6 proc. pacientų, kuriems atlikta pankreatoduodeninė rezekcija), medicinos personalo nenorą taikyti mitybinio palaikymo priemones sergantiesiems vėžiu [Jensen, 2013; Marik, 2010] ir, galiausiai, nepatenkintus klinikinės pacientų poreikius [Worthington ML, 2011; Ham DJ, 2014; Cynober LC, 2003].

2.3.5. Individualizuotos tiksliosios medicinos sprendimų stoka

Individualizuotos tiksliosios medicinos sprendimai, įskaitant pacientų skirstymą į atskiras prevencijos, gydymo, prognostines grupes, konkrečiam molekuliniam vėžio fenotipui pritaikytus gydymo metodus, iš esmės pakeitė daugelio onkologinių susirgimų diagnostiką, gydymą ir prognozę [Doherty, 2019]. Vis dėlto individualizuotos medicinos sprendimų taikymas kasos vėžiui gydyti išlieka ribotas: trūksta tinkamų biožymenų pacientams skirstyti, kasos vėžio heterogeniškumas ir vėžinių ląstelių plastiškumas sunkina individualizuoto gydymo metodų identifikavimą ir taikymą. Be to, klinikinėje praktikoje vis dar nepakankamai įgyvendinami pastarųjų metų kasos vėžio biologijos mokslo pasiekimai [Kamisawa, 2016]. Beveik visi monoterapiniai imunoterapijos klinikiniai tyrimai, įskaitant specifines navikų vakcinas, T ląstelių terapiją ir imuninės kontrolės taškų inhibitorius (angl. *immune checkpoint inhibitors*), nebuvo veiksmingi. Vienintelis šiuo metu registruotas taikinių terapijos preparatas – epidermio augimo veiksnio receptoriaus inhibitorius erlotinibas, skiriamas kartu su gemcitabinu; šis derinys tik šiek tiek pagerina išgyvenamumą. Dėl tinkamo skirstymo stokos labai maža pacientų dalis yra įtraukiama į klinikinius tyrimus [Knudsen, 2017].

Norint labiau pagerinti išgyvenamumą ir pacientų gyvenimo kokybę, reikia inovatyvių sprendimų. Pacientų skirstymas, pagrįstas genomiais, transkriptomiais žymenimis ir išsamiais klinikiniais duomenimis, potencialiai padėtų identifikuoti molekulinis ir funkcinius kasos vėžio potipius, numatyti atsaką į įvairius gydymo metodus, tačiau šiuo metu yra dar daug neatsakytų klausimų ir neišspręstų problemų. Molekulinis vėžio fenotipavimas vis dar nepakankamas, atlikti tyrimai ir siūlomos klasifikacijos labai heterogeniškos. Klinikinėje praktikoje pacientų skirstymui (gydymo parinkimui ir (ar) prognozavimui) pritaikoma tik labai maža dalis molekulinis žymenų (pvz., mikrosatelitų nestabilumas nustatomas tik 0,3 proc. pacientų, *BRCA2* mutacijos nustatomos 17 proc. pacientų, turinčių šeiminę kasos vėžio anamnezę [Leung, 2013], *KRAS G12C* mutacija nurodo galimybes taikyti atitinkamus taikinių terapijos metodus). Atlikus išsamius genominius tyrimus 3 600 pacientų, kuriems nustatytas kasos vėžys, tik 17 proc. iš jų nustatyta pakitimų, galinčių lemti klinikinius sprendimus [Martens, 2019]. Molekulinis vėžinio audinio žymenų tyrimus apsunkina ne tik kasos vėžio heterogeniškumas, bet ir desmoplazija bei mažas ląstelių kiekis tiriamojame medžiagoje. Be to, molekulinis žymenų trūksta ne tik naujiems gydymo taikiniams identifikuoti, bet ir pacientams skirstyti atsižvelgiant į esamus gydymo metodus. Pavyzdžiui, didžioji dalis pacientų

atsparūs chemoterapijai, tačiau nedidelei jų daliai stebimas geras atsakas. Vis dėlto šiuo metu nėra jokių žymenų, kurie padėtų identifikuoti šį pacientų pogrupį prieš paskiriant gydymą.

Dėl minėtų priežasčių dabartinis pacientų skirstymas, gydymo parinkimas ir prognozavimas įprastai remiasi klinicine informacija ir bendros paciento būklės vertinimu, bet ne tiksliais vėžio audinių ar sisteminiais biožymenimis. Pacientams, sergantiems kasos vėžiu (ir ankstyvų stadijų, ir išplitusiu), gydymas vis dar skiriamas „bandymo ir klaidos“ metodu, todėl taikomas gydymas vis dar daugeliu atvejų neatitinka individualių paciento poreikių ir biologinių vėžio savybių, o netinkamai paskirtas gydymas turi neigiamų pasekmių tiek išgyvenamumui, tiek paciento gyvenimo kokybei [Tiriac, 2018].

2.4. Pagrindiniai kasos vėžio ir periampulinių navikų patogenezės ir chirurginio gydymo aspektai, lemiantys paciento išeitis

2.4.1. Vėžio biologija

Molekulinė vėžio biologija

Keturių genų (*KRAS*, *CDKN2A*, *TP53* ir *SMAD4*) pakitimai labai dažnai nustatomi PDAC audiniuose, tačiau PDAC būdingas ypač didelis genetinis heterogeniškumas: juo pasižymi ir įvairios to paties naviko ląstelės, ir skirtingiems asmenims diagnozuoti navikai. Šis heterogeniškumas apsunkina kancerogenezę skatinančių (angl. *driver*) ir atsitiktinių genetinių pakitimų (angl. *passenger*) diferenciaciją, vėžio molekulinę klasifikaciją, pacientų skirstymui, diagnostikai, gydymui tinkamų taikinių identifikavimą.

KRAS geno mutacijų nustatoma beveik 100 proc. PDAC atvejų, todėl PDAC vadinamas labiausiai nuo RAS molekulinio kelio priklausomu vėžiu. Šio geno mutacijų randama ir PanIN audiniuose [Lee, 2017]. *KRAS* koduoja mažą GTPazę, dalyvaujančią signalo perdavimo keliuose, įskaitant augimo veiksnio signalo perdavimo kelius. *CDKN2A* koduoja vieną svarbiausių ląstelės ciklo reguliacinių baltymų, šio navikus slopinančio geno mutacijų nustatoma daugiau negu 90 proc. PDAC atvejų. Dažnos ir navikus slopinančio geno *TP53* mutacijos; šis baltymas ypač svarbus reguliuojant ląstelės atsaką į stresą, atlieka daugelį kitų funkcijų ląstelėje. Kitas navikus slopinantis genas – *SMAD4* – reguliuoja signalo perdavimą per transformuojančio augimo veiksnio beta (angl. *transforming growth factor β*, TGFβ) receptorių; jo mutacijų nustatoma apie 50 proc. PDAC atvejų [Kamisawa, 2016], šios mutacijos siejamos su metastazavimo potencialu [Ryan, 2014]. Be minėtų keturių genų, nustatyta daugiau genetinių pakitimų, apimančių bent

12 pagrindinių molekulinų kelių, įskaitant NOTCH, Hedghog, WNT – katenino, ląstelės ciklo reguliavimo, DNR pažaidų taisymo ir kt. [Ying, 2016]. Visiems šiems pakitimams būdingas mažas dažnis ir ypač didelis heterogeniškumas, apsunkinantis PDAC molekulinę klasifikaciją, skirstymą ir individualizuotos tiksliosios medicinos taikymą [Martens, 2019].

Molekulinė periampulinių navikų patologija atspindi histologinę naviko kilmę: žarninio epitelio tipui būdingos *TP53*, *KRAS*, *ELF3*, Wnt signalinio kelio genų (pvz., *APC*) mutacijos, kasos ir tulžies lataukų kilmės navikams būdingos anksčiau aprašytų pagrindinių kasos vėžio onkogenų – *KRAS*, *TP53*, *CDKN2A*, *SMAD4* – mutacijos. Skirtingų autorių nurodomi mutacijų dažniai ir onkogenų rinkiniai skiriasi. Molekuliniai genetiniai periampulinių navikų potipiai šiandien dar nėra identifikuoti [Pea, 2018].

Ilgą laiką manyta, kad PDAC kancerogenezės procesas ir mutagenėzė vyksta linijinės progresijos būdu (pagal paradigmą *KRAS* > *CDKN2A* > *TP53/ SMAD4*) ikivėžinėms, o vėliau vėžinėms ląstelėms laipsniškai kaupiant kancerogenezę skatinančius genetinius pakitimus. Šią teoriją iš dalies palaiko ikivėžinių darinių ir ikidiagnostinių vėžio stadijų molekulinė genetinė patologija ir klinikinė dinamika: keturių pagrindinių PDAC kancerogenezės genų – *KRAS*, *CDKN2A*, *TP53* ir *SMAD4* – pakitimai dažnai nustatomi ikivėžiniuose dariniuose, o vidutinis apskaičiuotas laikas iki PDAC diagnozės yra 11,3–12,3 metų [McGuigan, 2018; Waters, 2018]. Vis dėlto, kai PDAC diagnozuojamas, jo progresavimas nuo T1 iki T4 stadijos pastarųjų metų tyrimų duomenimis trunka tik apie 14 mėnesių [Yu, 2015]. Manoma, kad šiam laikotarpiui būdingi vadinami „katastrofiniai“ genetiniai persitvarkymai, įskaitant chromotripsį ir chromoanasintezę [Ratnaparkhe, 2018; Notta, 2016], labai paspartinantys kancerogenezės procesą. Be to, PDAC metastazavimas – ypač ankstyvas reiškinys, metastazės dažnai vystosi beveik tuo pat metu, kaip ir pirminis vėžio židiny [Miyatake, 2018]. Visi šie duomenys rodo nevienalytę PDAC kancerogenezės dinamiką: po ilgalaikės linijinės progresijos stebimas „katastrofinis“ genetinių persitvarkymų šuolis, lemiantis ypač greitą progresavimą, metastazių susidarymą ir vėžio plastiškumą [Notta, 2016].

Pastebima menka koreliacija tarp PDAC „genotipo“ ir „ląstelinio bei klinikinio fenotipo“, t. y. atskiri vėžio genetiniai molekuliniai žymenys menkai koreliuoja su histologiniu tipu, taip pat su klinikiniais parametrais: vėžio agresyvumu, prognoze ar gydymo veiksmingumu [Mueller, 2018]. Norint naujai identifikuotus genetinius vėžio žymenis sėkmingai taikyti klinikinėje praktikoje, kaskart reikia atsakyti į svarbius klausimus: ar nustatytas žymuo būdingas daugeliui, ar tik atskiroms vėžinėms ląstelėms, ar šios genetinės mutacijos turi funkcinių pasekmių vėžinei ląstelei, ar šios funkcinės pasekmės lemia klinikinius parametrus – kancerogenezės progresavimą, gydymą, prognozę, t. y., ar klinikinėje

praktikoje nustatyti molekuliniai pakitimai pakeis klinikinius sprendimus [Doherty, 2019]. Vienas iš veiksmingiausių metodų, padedančių diferencijuoti kancerogenezę skatinančius ir atsiktinius genetinius pakitimus ir suklasifikuoti molekulinis vėžio potipius – genų grupavimas į funkcinius tinklus ir molekulinis kelius. Taikant šiuos principus, identifikuota daug molekulinis PDAC biožymenų ir potipių. Kai kuriais atvejais net ir nedidelis raiškos lygis, kurį sunku identifikuoti visų vėžio mutacijų „fone“, gali lemti reikšmingą kancerogenezės aspektą. Taip neseniai identifikuotos onkogeninės NAD kinazės geno *NADK* funkcijos įgijimo mutacijos, reikšmingai lemiančios NADPH ir reaktyviųjų deguonies radikalų apykaitą PDAC vėžinėse ląstelėse [Tsang, 2016]. Vis dėlto, nepaisant šių metodų taikymo, daugeliu atvejų genetiniai PDAC audinių žymenys nepakankamai atspindi biologinį vėžio heterogeniškumą, o skirtingų autorių identifikuoti genetiniai potipiai mažai koreliuoja tarpusavyje. Tai rodo, kad PDAC kancerogenezėje svarbūs ne tik genetiniai, bet ir epigenetiniai veiksniai, smarkiai nulemti vėžinės mikroaplinkos poveikio. Epigenetinių pakitimų svarbos įrodymas – su histonų modifikacijomis susijusių genų pakitimai, nustatomi 24 proc. PDAC atvejų, ir SWI/SNF chromatinio remodeliavimo kompleksų genų pakitimai, nustatomi 14 proc. PDAC atvejų [Ying, 2016]. Identifikuotas eilės mikroRNR, įskaitant miRNR-34, miRNR-200, miRNR-375 ir miRNR-Let7, vaidmuo PDAC kancerogenezėje, taip pat jų įtaka sisteminiams vėžio poveikiams, pvz., kacheksijai. Pagrindinis onkogeninių miRNR pernašos būdas – egzomosos, kurios gali veikti gretimas ląsteles ar per sisteminę kraujotaką pasiekti atokus periferinius audinius [Falasca, 2016].

Molekuliniams kasos vėžio fenotipavimui turi būti taikomas sisteminis požiūris, identifikuojant įvairius sistemų biologijos lygmenis atspindinčius molekulinis potipius, įskaitant genominius, proteominius, epigenominius ir metabolominius [Tebani, 2018a]. Iš tiesų, nemaža dalis identifikuotų genominių ir transkriptominių pakitimų nėra transliuojami ir nepasireiškia vėžio proteominiame ar metaboliniame lygmenyje [Zhou, 2016; Torres, 2018]. Palyginti su genomiais ar proteomiais tyrimais, metabolomo tyrimai „genomas – proteomas – metabolomas“ kryptimi dėl signalo amplifikacijos gali būti kur kas jautresni, atskleidžiant būdingus vėžinių ląstelių bruožus. Derindami genetinio, imunologinio ir patohistologinio (stromos) tipavimo tyrimus, E. S. Knudsenas ir bendraautoriai [Knudsen, 2017] identifikavo svarbius imunologinius ir stromos potipius, iš dalies koreliuojančius su genetiniais PDAC potipiais. Vėžio genomo atlaso tyrimų tinklo mokslininkai, derindami genominius ir epigenetinius (mikroRNR, ilgų nekoduojančių RNR, metilimo) bei proteominius PDAC tyrimus, nustatė svarbius epigenetinius ir proteominius PDAC žymenis bei jų dalinę sąsają su anksčiau aptartais genetiniais PDAC potipiais [*Cancer Genome*]. Kaip jau buvo

minėta, atlikę metabolominius tyrimus, A. Daemen ir bendraautorai [Daemen, 2015] identifikavo tris metabolinius kasos vėžio potipius, kurie iš dalies koreliuoja su anksčiau identifikuotais genetiniais potipiais. Tai: 1) lėtos proliferacijos (mažas aminorūgščių ir angliavandenių kiekis), 2) glikolitinis (padidėję glikolizės ir serino apykaitos metabolitų kiekiai, aktyvi gliutaminolizė ir anaplerotinės trikarboksilinių rūgščių ciklo reakcijos, koreliacija su kvazi-mezenchiminiu potipiu) ir 3) lipogeninis (padidėję lipidų apykaitos metabolitų, trikarboksilinių rūgščių ciklo metabolitų, mitochondrijų kiekiai, didesnis deguonies suvartojimas, koreliacija su klasikiniu potipiu) [Daemen, 2015]. Nepaisant šių labai svarbių pasiekimų, šiandien molekulinės PDAC klasifikacijos tyrimai ir šių tyrimų rezultatų perkėlimas į klinikinę praktiką išlieka ribotas dėl heterogeniškų ir fragmentiškų tyrimų rezultatų. Kita svarbi problema – ribotas šių tyrimų pritaikomumas pacientams, kuriems diagnozuojamas išplitęs vėžys. Beveik visi iki šiol atlikti bandymai molekuliniais PDAC potipiams identifikuoti rėmėsi operacinės vėžinių audinių medžiagos tyrimais. Tai reiškia, kad šios klasifikacijos taikytinos ribotai pacientų populiacijai – pacientams, kuriems diagnozuotas operabilus kasos vėžys.

Svarbią reikšmę prognozei ir gydymui turi sisteminiai vėžio poveikiai, ypač mitybiniai ir imuninės sistemos sutrikimai, kuriuos atspindi įvairūs sisteminiai biožymenys. Kai kurie iš šių žymenų rodo ir vėžio biologijos, ir sisteminius poveikius, glaudžiai persipinančius vėžio patogenezėje. Kitas sisteminių biožymenų privalumas – neinvazinis, paprastas mėginių surinkimas, tinkamas sergantiems bet kokios stadijos vėžiu. Minėtina, kad šių tyrimų tikslumas kai kuriais atvejais beveik prilygsta vėžinių audinių tyrimams, todėl sisteminiai biožymenys kartais vadinami „skystąja vėžio biopsija“ [Yadav, 2018]. Organizmo skysčiuose galima tirti labai įvairius biožymenis: cirkuliuojančias navikines ląsteles, navikinių ląstelių DNR, egzosomas [Yadav, 2018], serumo baltymus [Marengo, 2014; Ger, 2018], imuninius rodiklius [Litman-Zawadzka, 2019] ir metabolitus [Fest, 2019; Long, 2018; Tumas, 2016]. Siekiant tikslesnio pacientų skirstymo, sistemų biologija paremtą molekulinę kasos vėžios klasifikaciją turi papildyti įvairūs seruminiai biožymenys, atspindintys ir vėžio biologijos, ir sisteminius vėžio poveikius.

Vėžinio audinio mikroaplinka

Būdinga PDAC savybė – tanki, desmoplastiška stroma, kurią sudaro gausios jungiamojo audinio skaidulos, kiti ekstraląsteliniai baltymai, įvairios ląstelės, įskaitant imunines ląsteles, aktyvintus fibroblastus ir adipocitus, kraujagyslės ir limfagyslės. **Desmoplazija** (gr. *desmos* – mazgas, *plasia* – formavimasis) – tai patologinis fibroblastų suaktyvėjimas ir jungiamojo audinio susikaupimas audinyje [Neoptolemos, 2018]. Stroma kasos vėžio audinyje gali sudaryti iki 90 proc.

audinio, tai neretai apsunkina patohistologinę ir molekulinę diagnostiką [Knudsen, 2017]. Šioje mikroaplinkoje vyksta kancerogeninė mikroevoliucija [Makohon-Moore, 2016] – tampri vėžinių ląstelių ir stromos sąveika lemia ląstelių ir ekstraląstelinį audinių moduliaciją, skirtingų mikronišų susidarymą vėžiniame audinyje ir, galiausiai, kancerogenezės progresavimą. Desmoplastiška stroma – bene svarbiausias veiksnys, sąlygojantis ypač didelį PDAC **plastiškumą**, t. y. gebėjimą prisitaikyti prie besikeičiančių mikroaplinkos sąlygų, moduluojant metabolinius ir imunologinius atsakus. Ir vėžinės, ir stromos ląstelės išskiria daug kancerogenezę skatinančių bioaktyvių molekulių ir metabolitų. Ląstelių komunikacija vyksta per tiesioginę ląstelės ir ląstelės sąveiką, molekulių ekskreciją į tarpląstelinį audinį (parakrininiu ar autokrininiu būdu) arba per egzomas, kurias pasisavina gretimos ar atokios ląstelės [Wu, 2017]. Be to, desmoplastiška stroma smarkiai prisideda prie PDAC rezistentiškumo chemoterapijai ir spindulinei terapijai [Smigiel, 2018].

Stromos desmoplazijai ypač svarbūs aktyvinti fibroblastai, dar vadinami *kasos žvaigždinėmis ląstelėmis* (angl. *pancreatic stellate cells*), kurie išskiria transformuojantį augimo veiksni beta (angl. *transforming growth factor-β*, *TGFβ*), trombocitų kilmės augimo veiksni (angl. *platelet derived growth factor*, *PDGF*), fibroblastų augimo veiksni (angl. *fibroblast growth factor*, *FGF*), kraujagyslių endotelio augimo veiksni (angl. *vascular endothelial growth factor*, *VEGF*), jungiamojo audinio augimo veiksni (angl. *connective tissue growth factor*, *CNGF*), kitus interleukinus ir chemokinus [Falasca, 2016]. Šiose ląstelėse aktyvinti MAPK, PI3K, JAK–STAT, Hedgehog ir HGF–c- MET molekuliniai keliai [Apte, 2016].

Vystantis kasos vėžiui, navikinių ląstelių sankaupos sudaro liaukinio audinio saleles fibrozinio audinio stromoje. Ši fibrozinė stroma riboja vaskuliarizaciją, todėl susidaro hipoksinių zonų (jose oksigenacija siekia tik 0–1 proc.), tai – viena iš svarbiausių PDAC savybių. Hipoksinės zonos sudaro apie 20 proc. kasos adenokarcinomos audinio. Būdingas šių zonų nepastovumas – hipoksinės zonos protarpiais gali virsti normoksinėmis ir atvirkščiai. Trūkstant deguonies ir maistinių medžiagų, žūsta dauguma navikinio audinio ląstelių, tačiau likusios ląstelės dėl metabolinio perprogramavimo įgyja savybių, kurios ne tik padeda prisitaikyti ir aktyviai proliferuoti hipoksinėmis ir maistinių medžiagų trūkumo sąlygomis, bet ir lemia vėžinį agresyvumą. Kita svarbi vėžinio audinio savybė – simbiozinė sąveika tarp skirtingu metaboliniu aktyvumu pasižyminčių vėžinių ląstelių bei vėžio ir stromos ląstelių. Nedidelė PDAC vėžinių ląstelių populiacijos dalis turi kamieninių ląstelių savybių; šios ląstelės ypač atsparios gydymui, taip pat ir chemoterapijai. Tai apsunkina kasos vėžio gydymą tradiciniais chemoterapiniais preparatais bei naujų gydymo metodų pritaikymą, lemia ligos recidyvus. Kamieninių ląstelių savybių turinčių ląstelių medžiagų apykaita nėra priklausoma nuo Kras signalinio

kelio, o energijos apykaita vyksta ne anaerobinės glikolizės, bet mitochondrinio oksidacinio fosforilinimo keliu [Smigiel, 2018]. Sąveika tarp vėžinių ląstelių ir aktyvintų fibroblastų svarbi gliukozės ir laktato, o tarp vėžinių ląstelių ir adipocitų – riebalų rūgščių apykaitai ir pernašai [Ying, 2016].

Vėžio metabolizmas

Metabolizmo perprogramavimas – viena iš esminių būdingų vėžio savybių (angl. *hallmarks of cancer*), užtikrinančių kancerogenezės procesą. Dar antrajame praėjusio šimtmečio dešimtmetyje Nobelio premijos laureatas Otto Warburgas pirmasis atskleidė specifinius naviko metabolinius pakitimus. *Warburgo efektu* vadinamas energijos apykaitos perprogramavimas vėžinėse ląstelėse, kai pagrindiniu energijos gavybos keliu hipoksinėmis, taip pat ir deguonies pakankamumo sąlygomis tampa glikolizė (o ne oksidacinis fosforilinimas, kaip įprastai). Tai lemia sustiprėjusią laktato sintezę ir yra ypač svarbus pokytis, vykstant piktybinei ląstelės transformacijai. Energijos apykaitos perprogramavimas ne tik lemia vėžinių ląstelių išlikimą hipoksinėmis sąlygomis, bet ir užtikrina vėžinę proliferaciją (nepaisant to, kad glikolizės metu pasigamina tik dvi ATP molekulės, o oksidacinio fosforilinimo kelyje išsiskiria 36 ATP molekulės). Vėžio hipermetabolinės savybės ir suaktyvėjusi glikolizė sėkmingai panaudojama ir vėžio diagnostikai, atliekant 18FDG-PET tyrimą, kuris labai pagerina ne tik vėžio pradinio išplitimo, liekamojo ar atsikartojusio vėžio diagnostiką, bet ir padeda diferencijuoti vėžinius audinius nuo audinių edemos, fibrozės ar nekrozės [Blum, 2014; Weekes, 2011; Jensen, 2013; Bozzetti, 2016; Weijs, 2014].

Tanki desmoplastiška PDAC vėžinio audinio stroma sukuria ypač atšiaurią mikroaplinką, kurioje vėžinės ląstelės turi adaptuoti savo medžiagų apykaitą ne tik išlikimui, bet ir anaboliniams poreikiams patenkinti. Šiame procese svarbų vaidmenį atlieka onkogeninis Kras signalo perdavimo kelias, dalyvaujantis gliukozės, gliutamino, reaktyviųjų deguonies radikalų apykaitos, alternatyvių metabolitų pasisavinimo kelių – autofagijos ir makropinocitozės – perprogramavime [Ying, 2016; Falasca, 2016]. PDAC taip pat būdingas *Warburgo efektas*; PDAC ląstelėse sustiprėja daugelio glikolizei svarbių fermentų ir pernašos baltymų raiška: GLUT1, heksokinazių, fosfofruktokinazės-1, laktato dehidrogenazės ir kt. Glikolizės metabolitai panaudojami ne tik energijos gavybai, bet ir nukleotidų biosintezei bei baltymų glikozilinimo reakcijoms. *KRAS* taip pat indukuoja pentozų fosfatinį kelią, svarbų nukleotidų *de novo* biosintezei ir NADPH gamybai. NADPH daugiausia panaudojamas reaktyviųjų deguonies radikalų detoksikacijai.

Vis dėlto *Warburgo efektas* – tik vienas iš daugelio metabolizmo perprogramavimo aspektų PDAC audiniuose, o jo vaidmuo skirtingose PDAC

ląstelėse gali būti nevienodas [Selwan, 2017]. Gliutaminas – gausiausia aminorūgštis serume, taip pat daugelio ląstelių citoplazmoje. Vėžinis audinys pasižymi ypač dideliu gliutamino poreikiu, gliutaminas ir jo metabolitai naudojami kaip daugelio anabolinių reakcijų substratas, jie palaiko redukcinį potencialą ir dalyvauja energijos apykaitoje. Indukuodamas aspartato transferazės GOT1 ir GOT2 bei kitus gliutaminolizės fermentus, *KRAS* skatina gliutamino vertimą Krebso ciklą papildančiais metabolitais (anaplerozės reakcijos) ir NADPH gamybą [Ying, 2016]. Šiuo metu išsamiausiai ištirti kasos vėžio metabolinio perprogramavimo aspektai, susiję su energijos ir gliutamino apykaitos perprogramavimu, tačiau pripažįstama, kad kitų medžiagų apykaitos grandžių – baltymų ir aminorūgščių, riebalų, angliavandenių – kitimai taip pat svarbūs, bet nepakankamai ištirti.

Autofagijos vaidmuo kasos vėžio kancerogenezeje nevienareikšmis. Sveikose ląstelėse autofagija gali būti svarbus antinavikinis veiksnys, kuriuo sunaikinamos ir perdirbamos pažeistos organelės ir makromolekulės ląstelėje, tačiau mitybinių medžiagų trūkumais, kurios būdingos vėžinių ląstelių mikroaplinkai, autofagija suteikia alternatyvius metabolitų pasisavinimo kelius, t. y. pasižymi kancerogenezę skatinančiu poveikiu. Autofagijos aktyvinimas – papildomas kasos vėžio ląstelių plastiškumą lemiantis veiksnys, padedantis šioms ląstelėms prisitaikyti ir išgyventi metabolinio streso sąlygomis, veikiant hipoksijai ir metabolitų trūkumui. Tiriant genų raiškos ypatumus, PDAC vėžiniame audinyje registruojami aukšti autofagijos lygiai, įskaitant genus, susijusius su lizosomų biogeneze ir alternatyviu metabolitų pasisavinimu (angl. *scavenging*), pvz., MiT/TFE baltymus koduojančius genus. Autofagija ypač svarbi aminorūgščių atsargoms vėžinėse ląstelėse užtikrinti [Perera, 2015].

Kitas kasos vėžiniame audinyje aktyvinamas alternatyvus metabolitų pasisavinimo kelias, iš dalies reguliuojamas RAS onkogeninių baltymų, – ekstraląstelinio matrikso makropinocitozė. Makropinocitozė – konservatyvus, nuo aktino priklausomas endocitozės procesas, kurio metu ląstelė nespecifiškai pasisavina ekstraląstelinio matrikso daleles. Makropinosomų pūslelėse esantys baltymai vėžinėse ląstelėse panaudojami kaip aminorūgščių šaltinis, o lipopolisacharidai – kaip riebalų rūgščių ir angliavandenių šaltinis [Falasca, 2016]. Nustatyta, kad aukštas makropinocitozės aktyvumas ypač būdingas vėžiui, kurio kancerogenezę skatina *KRAS* geno mutacijos, o vienas iš gausiausiai pasisavinamų baltymų – į audinius difundavęs albuminas [Zhou, 2016]. Manoma, kad šis albumino pasisavinimas vėžiniuose audiniuose yra viena iš pagrindinių sergantiesiems PDAC nustatomos hipoalbuminemijos priežasčių [Porporato, 2016]. Kitas svarbus kasos vėžinių ląstelių mitybos šaltinis – stromos kolagenas, kuriame gausu prolinio ir glicino; šis baltymas tai pat pasisavinamas makropinocitozės būdu,

o vėžinėse ląstelėse nustatyta sustiprėjusi prolinio apykaitos fermentus koduojančių genų *IHC*, *PRODH1* ir *P4HA3* raiška [Olivares, 2017]. Panaudojant *in vitro* vizualizavimo technologijas, pastaraisiais metais nustatytas dar vienas fenomenas, svarbus ne tik metaboliniams poreikiams patenkinti, bet ir imuniniam atsakui moduluoti: PDAC mikronavikų ląstelės entozės būdu geba „praryti“ ne tik ekstraląstelinę matriksą, bet ir gretimas ląsteles. Šis procesas ne tik suteikia metabolitų atsargų, bet ir lemia neoantigenų internalizaciją. Pastarojo reiškinio prigimtis kol kas dar mažai ištirta [Miyatake, 2018].

Vėžinėms ląstelėms būdingas metabolinis plastiškumas priklauso ne tik nuo onkogenetinių, bet ir nuo epigenetinių veiksnių. Pastarųjų veiksnių svarbą rodo ne tik metabolinio perprogramavimo dinamika, bet ir tai, kad skirtingų audinių vėžio atvejais nustatomos tos pačios onkogenetinės mutacijos gali būti susijusios su skirtingu metaboliniu fenotipu, t. y. metaboliniam perprogramavimui labai svarbi vėžinio audinio mikroaplinka. Pavyzdžiui, tiriant plaučių ir kasos vėžinio audinio kultūras su tomis pačiomis *KRAS* ir *TP53* genų mutacijomis, nustatyta skirtinga šakotos grandies aminorūgščių apykaita [Selwan, 2017].

Metabolinis vėžio fenotipavimas ir sisteminiai metaboliniai tyrimai sudaro prielaidas ankstyvajai, tikslesnei vėžio diagnostikai, prognozavimui, pacientų skirstymui, taip pat naujų vaistų taikinių paieškai [Fung, 2017; Kennedy, 2018]. Metabolinis fenotipavimas taikomas kai kurių kitų vėžio rūšių diagnostikai ir gydymui parinkti [Blum, 2014; Bozzetti, 2016; Szpetnar, 2014]. Manoma, kad ateityje, kaupiantis žinioms apie skirtingų vėžio rūšių metabolomą, metabolinis vėžio fenotipavimas dar labiau pakeis dabartinę klinikinę praktiką [Weekes, 2011; Jensen, 2013].

Metabolinis vėžinių ląstelių perprogramavimas ir dideli anaboliniai poreikiai gali lemti jų jautrumą metabolizmą veikiantiems preparatams [Fung, 2017]. Atlikus metabolominius kasos vėžinio audinio tyrimus pacientams, kuriems taikyta chemoterapija gemcitabinu ($n = 25$), nustatyta 19 metabolitų, kurių koncentracijos koreliavo su jautrumu gemcitabino chemoterapijai ir išgyvenamumu; iš jų didžiausia koreliacija pasižymėjo laktatas ir aminorūgštys Ile, Gly, beta-Ala, OH-Pro, Pro, Tyr [Phua, 2018].

Imuninės sistemos vaidmuo kancerogenezėje

Uždegimas ir imuninė sistema vaidina svarbų ir nevienareikšmį vaidmenį kancerogenezės iniciacijos ir progresavimo, metastazavimo procesuose.

Lėtinis pankreatitas – vidutinio stiprumo kasos vėžio rizikos veiksnys. Kasos vėžys per vidutiniškai 20 metų laikotarpį vystosi 5 proc. sergančiųjų lėtiniu pankreatitu. Šeiminis pankreatitas kasos vėžio riziką padidina apie 70 kartų [Ying, 2016]. Didelio laipsnio nutukimas taip pat didina kasos vėžio riziką. Manoma, kad

šis poveikis pasireiškia dėl lėtinio uždegimo, kurį indukuoja nutukimas [Murphy, 2018; Iyengar, 2016]. Be to, nutukimas susijęs su hiperinsulinemija, o insulinas ir IGF-1, susijungę su ląsteliniais receptoriais, aktyvina PI3K/AKT/mTOR ir Ras/Raf/MAPK signalo perdavimo kelius, ypač svarbius ląstelių proliferacijai [Murphy, 2018; Deng, 2016]. Uždegiminės ląstelės gali išskirti chemines medžiagas, ypač laisvuosius deguonies radikalus, kurie yra aktyvūs mutagenai. Uždegiminė ląstelių proliferacija didina somatinių mutacijų tikimybę, be to, uždegimo apimtame audinyje susidaro palankios sąlygos formuotiis kancerogeneze skatinančiai mikroaplinkai [Zhan, 2018; Makohon-Moore, 2016].

Navikų infiltraciją imuninėmis ląstelėmis patologai pastebėjo seniai [Hanahan, 2011]. Atradus imuninių ląstelių žymenis, nustatyta, kad kiekvienam navikui būdingas skirtingas įvairių imuninių ląstelių kiekis, įskaitant įgimto ir įgyto imuniteto ląsteles. Anksčiau manyta, kad šios ląstelės atspindi antinavikinį imuninį atsaką, tačiau XXI a. pradžioje tapo aišku, kad su naviku susijęs uždegiminis atsakas gali turėti paradoksinį poveikį, t. y. skatinti vėžio proliferaciją ir padėti vėžinėms ląstelėms išvengti imuninės sistemos priežiūros. Pirmajame XXI a. dešimtmetyje vykę intensyvūs imuninio atsako tyrimai atskleidė, kaip su vėžiu susijusios imuninės ląstelės skatina vėžio progresavimą. Nustatyta, kad šios ląstelės išskiria bioaktyvias molekules – audinio proliferaciją palaikančius augimo veiksnius, ląstelių apoptozę ribojančius ir angiogenezę skatinančius veiksnius, ekstraląstelinę matricą modifikuojančius fermentus; šios molekulės skatina angiogenezę, invaziją ir metastazavimą [Hanahan, 2011].

Viena iš būdingų kasos vėžinio audinio savybių, kurią iš dalies lemia tanki desmoplastiška audinio stroma, – imunosupresinėmis savybėmis pasižyminti mikroaplinka ir lokalus priešnavikinio imuninio atsako slopinimas. Sąveiką tarp navikinių ir imuninių ląstelių vėžinėje mikroaplinkoje galima apibūdinti trimis etapais: imuninių ląstelių sutelkimu, edukavimu ir atsako stadija. Išskirdamos chemokinus, vėžinės ir mikroaplinkos ląstelės pritraukia ir sutelkia imunines ląsteles. Šiame procese ypač svarbus IL-6/ Janus kinazės/ STAT3 signalo perdavimo kelias, aktyvinamas kasos žvaigždinėse ląstelėse [Hamada, 2014; Ryan, 2014]. Navikui išskiriant atitinkamą imuninių ląstelių diferenciaciją ir imuninę toleranciją skatinančius citokinus, į vėžinį audinį sutelktos ląstelės paverčiamos kancerogeneze skatinančiomis ir imuninius atsakus slopinančiomis ląstelėmis. Galiausiai, „edukuotos“ imuninės ląstelės skatina kancerogenezę, išskirdamos anksčiau minėtas bioaktyvias molekules [Meseure, 2014].

Viena iš dažniausiai identifikuojamų ir geriausiai apibūdintų PDAC mikroaplinkos imuninių ląstelių – su naviku susiję makrofagai (angl. *tumour-associated macrophages*, TAM), siejami su blogesne paciento prognoze. Vėžinių ląstelių ekspresuojama CD47 molekulė, sąveikaujanti su šių makrofagu

receptoriais, – tai vadinamasis „nevalgyk manęs“ signalas, slopinantis fagocitozę [Falasca, 2016]. Kita svarbi imunosupresiniu poveikiu pasižyminti imuninė ląstelė – Treg limfocitai, kurių gausu PDAC mikroaplinkoje. Treg limfocitai išskiria granzimą B, kuris slopina NK ląstelių ir B limfocitų funkcijas ir dendritinių ląstelių brendimą, išskiria kitus kancerogenezę skatinančius citokinus, įskaitant NF- κ B (RANK) ligando receptorių aktyvumą skatinančias molekules, TGF β , TNF α ir IL-6. Treg ląstelių skaičius vėžiniame audinyje neigiamai koreliuoja su vėžio diferenciacijos laipsniu ir teigiamai koreliuoja su metastazėmis į limfmazgius [Ying, 2016]. Nustatyta, kad šios imunosupresinėmis savybėmis pasižyminčios ląstelės vyrauja PDAC audinio leukocitiniame infiltrate [Ober, 2016].

Vėžiniam audiniui būdinga sudėtinga ir dinamiška įvairių uždegimą skatinančių ir uždegimą slopinančių citokinių sekrecija, moduluojanti kancerogenezę ir metastazavimą skatinančią mikroaplinką. Uždegimą skatinantys citokinai – IL-6, TNF α , MIF, IL-1 β , ir IL-8 – yra svarbūs aktyvinant ląstelių proliferaciją ir migraciją, angiogenezę, o uždegimą slopinantį poveikį turintys TGF β ir IL-10 padeda išvengti imuninės sistemos priežiūros ir indukuoja imuninę toleranciją [Ying, 2016]. Vienas iš geriausiai ištirtų, kancerogenezę skatinančių citokinių – IL-6, jo sekreciją, be kitų veiksnių, skatina ir Kras signalinio kelio aktyvinimas bei hipoksinė mikroaplinka [Holmer, 2014]. IL-6 pasižymi ne tik uždegimą skatinančiu, bet ir kitais vietiniais bei sisteminiais poveikiais: indukuodamas MAPK/ERK signalo perdavimo kelią, šis citokinas skatina ląstelių proliferaciją, be to, IL-6 indukuoja reaktyviųjų deguonies radikalų apykaitą vėžinėse ląstelėse. Šiais metais publikuotame tyrime nustatytas IL-6 vaidmuo PDAC metastazavimui į kepenis per IL-6–JAK–STAT3 signalo perdavimo kelio aktyvinimą hepatocituose [Thomas, 2019; Lee, 2019]. IL-6 turi stiprų sisteminį poveikį ir yra vienas iš pagrindinių vėžio kacheksijos veiksnių [Ying, 2016; Babic, 2018; Pop, 2017]. Šis daugialypis IL-6 poveikis įgyvendinamas veikiant sudėtingą signalo perdavimo sistemą. Ląstelinius IL-6 receptorių sIL-6R ekspresuoja tik hepatocitai ir imuninės ląstelės, o tirpioji receptoriaus forma sIL-6R cirkuliuoja visuose organizmo skysčiuose ir gali būti pasisavinama įvairiose ląstelėse [Holmer, 2014; Pop, 2017]. Kancerogenezę ir vėžinę kacheksiją skatinančiais poveikiais pasižymi ir TNF- α , tačiau didelės šio citokino dozės gali turėti ir toksinių poveikių vėžinėms ląstelėms [Holmer, 2014].

Imuninė sistema nuolat stebi audinius, atpažįsta ir pašalina didžiąją dalį neoplastiškai pakitusių ląstelių. Vėžys kur kas dažniau vystosi ir greičiau progresuoja imunosupresuotiems asmenims. Imunosupresijos prokancerogeninis poveikis nustatytas ir eksperimentiniuose gyvūnų modeliuose. Kancerogenezei inicijuoti ir progresuoti ypač svarbus CD8+ citotoksinių T limfocitų, CD4+ Th1 pagalbininkų ir natūralių žudikų (NK) ląstelių funkcijų sutrikimas:

intensyvesnė šių ląstelių infiltracija storosios žarnos, kiaušidžių, prostatos, plaučių, krūties, šlapimo pūslės vėžio audiniuose siejama su geresniu išgyvenamumu [Ying, 2016]. PDAC įprastai būdinga ribota infiltracija CD8⁺ citotoksinais limfocitais ir ribota neoantigenų raiška, todėl šis vėžys kartais vadinamas „neimunogenišku“ vėžiu, atspariu tradiciniams imunoterapijos metodams (ypač monoterapijos forma) [Blankenstein, 2012; Knudsen, 2016].

Vėžio progresavimas, nepaisant imuninės sistemos priežiūros, aiškinamas natūraliais vėžio evoliucijos principais ir vadinamuoju „imunoredagavimo“ reiškiniu: kiekviename navike daugialypę vėžinių ląstelių populiaciją sudaro skirtingu imunogenišku pasižyminčios vėžinės ląstelės; veikiant priešnavikiniam imunitetui, stipriu imunogenišku pasižyminčios ląstelės sunaikinamos, o silpnu imunogenišku pasižyminčios, imuninės sistemos gebančios išvengti ląstelės išlieka ir proliferuoja, skatindamos bendrą naviko atsparumą imuninei sistemai ir jo progresavimą.

Kita svarbi vėžinio audinio savybė, lemianti aktyvintų imuninių ląstelių proliferacijos ir funkcijų slopinimą, – metabolinis vėžinio audinio perprogramavimas. Aktyvintose imuninėse ląstelėse vyksta metabolinis perprogramavimas, daugeliu aspektų primenantis vėžinių ląstelių metabolinį perprogramavimą. Limfocituose glikogeno atsargos beveik nekaupiamos, o aktyvintų limfocitų metaboliniai poreikiai (ir bioenergetiniai, ir biosintezės) smarkiai išauga: aktyvinto limfocito apimtys padvigubėja, ląstelės ima proliferuoti, labai suaktyvėja citokinų gamyba. Baziniai ramybės būsenos esančių imuninių ląstelių bioenergetiniai poreikiai tenkinami vykstant gliukozės oksidacijai trikarboksilinių rūgščių cikle mitochondrijose ir riebalų rūgščių beta-oksidacijai, o aktyvintos ląstelės didžiąją dalį energijos gauna glikolizės būdu. Glikolizė aktyvinama ne tik deguonies trūkumo sąlygomis (anaerobinė glikolizė), bet ir kai deguonies pakanka (aerobinė glikolizė). Įvairios imuninių ląstelių rūšys pasižymi skirtinga priklausomybe nuo aktyvintų metabolinių kelių, pvz., efektoriniai T limfocitai ir natūralūs kileriai yra labiau priklausomi nuo aerobinės glikolizės ir jautresni padidėjusioms laktato koncentracijoms audiniuose, o makrofagai ir Treg limfocitai geba veiksmingiau aktyvinti riebalų rūgščių oksidaciją, todėl lengviau ištvėria hipoksinės ir hiperlaktatinės aplinkos sąlygas [Knudsen, 2016]. Kitas ypač svarbus katabolinis kelias, suaktyvėjantis aktyvintose imuninėse ląstelėse – gliutaminolizė [Tomar, 2014]. Šie medžiagų apykaitos panašumai tarp aktyvintų imuninių ir vėžinių ląstelių sukuria aplinką, kurioje ląstelės konkuruoja dėl būtinų metabolitų, įskaitant gliukozę ir gliutaminą, be to, vėžinių ląstelių išskiriamas laktatas slopina efektorinių T limfocitų ir natūralių kilių funkcijas [Ying, 2016].

2.4.2. Sisteminis vėžio poveikis

Šiuo metu jau žinoma, kad vėžys – tai ne izoliuotų proliferuojančių ląstelių masė, o struktūrizuotas ir organizuotas audinys, pasižymintis ne tik vėžinių ląstelių ir gretimos stromos simbiozine sąveika, bet ir sistemiškai veikiantis viso organizmo medžiagų apykaitą ir imuninę sistemą, taip užtikrinant vėžinę proliferaciją [Son, 2013; Xiang, 2015; Dang, 2012]. PDAC vėžinės masės įprastai sudaro mažiau negu 1 proc. kūno masės, tačiau, išskirdamos sisteminio poveikio citokinus, eikozanoidus, proteolizę skatinančius glikoproteinus ir kitas biologiškai aktyvias molekules, reikšmingai veikia daugelio organų, ypač skeleto raumenų, apykaitą [Cynober, 2003; Olivares, 2016]. Vėžinei proliferacijai užtikrinti katabolizmas indukuojamas daugelyje organizmo audinių, o susidarę metabolitai pasisavinami vėžiniame audinyje anaboliniams poreikiams patenkinti. Šie sisteminiai vėžio poveikiai reikšmingai lemia gydymą ir išėtis: mažiausiai 20 proc. mirčių nuo vėžio – tiesioginė vėžinės kacheksijos pasekmė [Fearon, 2011]. Be to, kacheksija pablogina pacientų gyvenimo kokybę ir mažina skiriamo gydymo (chemoterapijos ir radioterapijos) veiksmingumą [Argilés, 2018].

PDAC ypač būdinga vėžinė kacheksija. Jos vystymasis labai ankstyvas ir dažnai nepriklauso nuo naviko dydžio ar stadijos [Petruzzelli, 2016]. Kacheksija veikia daugelį audinių, įskaitant riebalinį audinį, smegenis, kepenis, žarnyną ir širdį, tačiau skeleto raumenys, įprastai sudarantys >40 proc. organizmo masės, – anksčiausiai ir stipriausiai kacheksijos paveikiamas audinys [Fearon, 2011]. Pacientai gali prarasti iki 75 proc. skeleto raumenų masės [Marinho, 2018]. Perspektyvinis registro pagrindu atliktas tyrimas [Mayers, 2014] atskleidė, kad šakotos grandies aminorūgščių koncentracija serume padidėja maždaug prieš 2–5 metus iki kasos vėžio diagnozės; šis koncentracijų padidėjimas atspindi suaktyvėjusią skeleto raumenų apykaitą ir labai ankstyvą sarkopeninį kasos vėžio poveikį.

Vystantis vėžinei kacheksijai, ypač svarbūs citokinai IL-1, IL-6, TNF- α ir gama interferonas [Marinho, 2018]. TNF- α , dar vadinamas *kachektinu*, per NF-kB signalinį kelią sukelia anoreksiją ir skeleto raumenų nykimą. IL-6 veikia per STAT3 signalo perdavimo kelią, aktyvindamas skeleto raumenų katabolizmą ir ūmios fazės baltymų sintezę kepenyse [Porporato, 2016]. Vis dėlto, nors sisteminio uždegimo vaidmuo kacheksijos vystymuisi neabejotinas, serumo citokinių koncentracijų sąsajų su kacheksijos vystymusi ir sunkumu tyrimai davė prieštaringų rezultatų, o gydymas antikūnais prieš citokinus, ypač monoterapijos forma, nebuvo veiksmingas. Tai rodo, kad kacheksijos vystymuisi svarbūs ir kiti veiksniai [Petruzzelli, 2016]. Vėžinių audinių ir imuninių ląstelių išskiriamos biologiškai aktyvios molekulės – proteolizę indukuojantis veiksnys PIF ir lipazės

brendimo veiksnys LMF – tiesiogiai indukuoja proteolizę raumenyse [Argilés, 2018]. Pastaraisiais metais nustatytas dar vienas reikšmingas kasos vėžio sisteminio poveikio mechanizmas – vėžinių ląstelių išskiriamos egzosomos, kuriose ypač gausu mikroRNR molekulių ir kurias aktyviai pasisavina periferiniai audiniai, įskaitant skeleto raumenis [Wu, 2017]. Nors daugelio mikroRNR funkcijos dar nežinomos, kai kurios iš jų reguliuoja medžiagų apykaitą, autofagiją, indukuoja skeleto raumenų miocitų apoptozę ir moduliuoja uždegimą [Marinho, 2018; He, 2014].

Skeleto raumenų masė mažėja dėl sutrikusios baltymų biosintezės ir suaktyvėjusio baltymų skilimo, sutrikusios aminorūgščių apykaitos ir neefektyvios energijos apykaitos. Pagrindinis proteolizės mechanizmas – aktyvinta ubikvitino, proteasomų ir autofagijos sistema [Argilés, 2018]. Suaktyvėja ir aminorūgščių apykaita skeleto raumenyse: aminorūgštys ne tik pasisavinamos vėžiniuose audiniuose, bet ir naudojamos kepenyse gliukoneogenezei bei ūmios fazės baltymų gamybai. Be to, pacientų su vėžine kacheksija raumenims būdingas ATP sintezės mitochondrijose sutrikimas dėl padidėjusios vadinamųjų *atjungimo baltymų* (angl. *uncoupling proteins*) UCP2 ir UCP3 raiškos ir kitų, šiuo metu dar mažai ištirtų mechanizmų. Tiriant pacientų, kuriems nustatyta vėžinė kacheksija, skeleto raumenis, nustatoma įvairių mitochondrijų funkcijos ir struktūros sutrikimų [Wyart, 2018; Vitorino, 2015].

Svarbūs, tačiau mažiau ištirti sisteminiai vėžio poveikiai kitiems organams ir audiniams. Atlikus tęstinius kūno sandaros tyrimus, neseniai nustatyti keli kacheksijos tipai sergantiesiems kasos vėžiu: 64 proc. pacientų neteko ir skeleto raumenų, ir riebalinio audinio, 17 proc. neteko tik riebalinio audinio, o 19 proc. pacientų nei raumenų, nei riebalinio audinio netekimas nebuvo registruotas. Iki šiol vėžinės kacheksijos tyrimuose daugiausia tirti skeleto raumenys, todėl šių fenotipų skirtumams apibūdinti reikia išsamesnių tyrimų [Kays, 2018]. Kepenys taip pat dalyvauja vėžinės kacheksijos mechanizmuose, sintetindamos ūmios fazės baltymus ir uždegimą skatinančius citokinus. Vienas iš neefektyvios energijos apykaitos sergančiųjų vėžiu organizme mechanizmų – suaktyvėjęs *Cori* ciklas tarp naviko ir kepenų: vėžinių audinių išskiriamas laktatas kepenyse panaudojamas gliukoneogenezei, o sergančiųjų vėžiu kepenų masė padidėja [Porporato, 2016].

Tiriamos įvairių biožymenų sąsajos su vėžine kacheksija: citokinų, ūmios fazės baltymų, skeleto raumenų apykaitos rodiklių, hormonų ir kt., tačiau nė vienas iš jų nėra pakankamai jautrus ir specifiškas ir nė vienas nėra visuotinai priimtas klinikinėje praktikoje [Fearon, 2011]. Šiuo metu dar nežinomi visi sisteminiai, daugelio organų sąveika paremti vėžinės kacheksijos mechanizmai. Be to, kiekvienam vėžio tipui būdingi skirtingi metabolizmo perprogramavimo ir

sisteminiai poveikiai, todėl įvairioms vėžio rūšims būdingas skirtingas vėžinės kacheksijos dažnis [Porporato, 2016].

2.4.3. Sisteminis kasos chirurgijos poveikis

Kai pacientams taikomas operacinis gydymas, svarbią reikšmę paciento išėjimui ir gyvenimo kokybei turi chirurginės traumos sukulto uždegimo ir chirurginių komplikacijų valdymas. Per metus Europoje ir JAV atliekama daugiau negu 100 milijonų įvairios apimties operacijų. Sveikimas ir komplikacijų dažnis po šių operacijų gali būti labai skirtingas ir priklauso nuo daugelio veiksnių. Ypač svarbus yra sisteminis uždegiminis atsakas (SUA) ir jo valdymas, nes galutinė organizmo reakcija į chirurginį pažeidimą priklauso nuo uždegimą slopinančių ir uždegimą skatinančių veiksnių sąveikos [Gaudillière, 2014; Alazawi, 2016].

Nedidelės apimties pažeidimas įprastai sukelia vietinį uždegiminį atsaką, kuris yra trumpalaikis ir daugeliu atvejų naudingas. Didesnė trauma, taip pat ir chirurginė, sukelia ne tik vietinį, bet ir SUA, taigi galiausiai gali lemti atokių organų pažeidimą ir dauginių organų nepakankamumą, kurie sunkaus pažeidimo atvejais vystosi iki 30 proc. atvejų. Pažeidimo sunkumą lemia SUA intensyvumas ir trukmė, todėl SUA patogenezinių mechanizmų tyrimai ir tinkamas šio atsako valdymas galiausiai gali pakeisti paciento išėjimą.

Vystantis imuniniam atsakui į audinių pažeidimą, svarbios su pažeidimu susijusios tirpios molekulinės struktūros (angl. *Soluble Pattern Recognition Molecules*, PRMs). PRMs jungiasi prie „žūstančios“ ląstelės ir aktyvuoja imuninį atsaką. Klinikinėje praktikoje ypač svarbi PRMs grupė – pentaksinai. Tai labai konservatyvūs ūmios fazės įgimto imuninio atsako sistemos baltymai, išskiriami infekcijos sisteminio uždegimo metu ar pažeidus audinius. Vienas iš plačiausiai žinomų ir klinikinėje praktikoje diagnostikos tikslais naudojamų pentaksinų – C reaktyvus baltymas (CRB) [Brunicardi, 2015; Litvack, 2010]. CRB jungiasi prie apoptotinės ląstelės ar jos dalių paviršių ir inicijuoja ilgalaikę beta transformuojančio augimo faktoriaus (angl. *transforming growth factor beta*, TGFβ) sintezę bei skatina apoptotinės ląstelės fagocitozę, kurią atlieka makrofagai. CRB gaminamas hepatocituose, o jo išsiskyrimą skatina citokinai interleukinas-1β, interleukinas-6 ir navikų nekrozės faktorius alfa (angl. *tumour necrosis factor alpha*, TNFα).

Pažeidus audinius, iš pažeistų ir žūstančių ląstelių išskiriamos molekulės stimuliuoja TLR receptorius (angl. *toll-like receptors*, TLR) ir skatina IL-6 sintezę. IL-6 koncentracija kraujyje padidėja po 60 min., koncentracijos pikas pasiekiamas po 4–6 val. ir gali tęstis ilgiau kaip 10 dienų. Ankstyvas IL-6 koncentracijos padidėjimas po operacijos susijęs su infekcinių komplikacijų rizika [Alazawi,

2016]. IL-6 koncentracijų plazmoje padidėjimas proporcingas pažeidimo apimčiai. IL-6 pasižymi pleotropiniu poveikiu: kepenyse IL-6 indukuoja intensyvią plataus spektro ūmios fazės baltymų sintezę ir išskyrimą, įskaitant CRB ir fibrinogeną. Limfocituose IL-6 sužadina B ląstelių brendimą į imunoglobulinas gaminančias ląsteles ir reguliuoja Th17/Treg pusiausvyrą. IL-6 kartu su TGF- β moduliuoja T ląstelių diferenciaciją, skatina Th17 ląstelių vystymąsi ir slopina Treg ląstelių diferenciaciją. Be to, IL-6 skatina angiogenezę ir didina kraujagyslių pralaidumą. IL-6 receptorius (IL-6R, gp80) ekspresuoja hepatocitai, monocitai, B ląstelės ir neutrofilai. Sudarydamas kompleksus su kitomis molekulėmis (pvz., IL-6/sIL-6R), IL-6 dalyvauja ir kituose uždegimą skatinančiuose procesuose. Taigi IL-6 – vienas iš pagrindinių SUA rodiklių.

Navikų nekrozės faktorius alfa (TNF- α) – kitas citokinas, stiprus uždegiminio atsako mediatorius, mobilizuojamas greitai po pažeidimo. TNF- α daugiausia sintetinamas imuninėse ląstelėse (makrofaguose, T limfocituose, dendritinėse ląstelėse), nedideli šio citokino kiekiai pasigamina kitose ląstelėse. TNF- α taip pat pasižymi pleotropiniu poveikiu, veikia medžiagų apykaitą organizme ir turi imunomoduliuojančių savybių. Susijungęs su TNF1 receptoriais, TNF- α aktyvina proteolizinius fermentus – kaspazes – ir sukelia ląstelių apoptozę. Skeleto raumenyse TNF- α indukuoja rezistentiškumo insulinui vystymąsi, kepenyse ir raumenyse skatina aminorūgščių panaudojimą energiniams poreikiams. Be to, TNF- α aktyvina krešėjimo sistemą, ląstelių migraciją, makrofagų fagocitines funkcijas, adhezijos molekulių, prostaglandino E2, trombocitų aktyvinimo veiksnio raišką, gliukokortikoidų ir eikozanoidų sintezę.

Interleukinas 10 (IL-10) priskiriamas prie uždegimą slopinančių citokinių, turinčių imunosupresinių poveikių. IL-10 gamina ir išskiria T limfocitai, monocitai ir makrofagai, veikiami šoko ar pažeidimo. Minėtas citokinas slopina uždegimą skatinančių citokinių sekreciją, deguonies radikalų gamybą fagocituose ir limfocitų aktyvinimą [Brunicardi, 2015].

Pripažįstama, kad chirurginės kasos operacijos, įskaitant pankreatoduodeninę rezekciją, – plačios apimties, sudėtingos ir dideliu morbiditškumu pasižyminti chirurginės intervencijos, smarkiai veikiančios paciento medžiagų apykaitos ir mitybinę būklę, imuninę sistemą. Dėl chirurginio pažeidimo ir komplikacijų išsiskiria streso hormonai, citokinai ir daugelis bioaktyvių medžiagų, kurios sistemiskai veikia visą organizmą [Weijs, 2014]. Pastaraisiais metais kai kurie autoriai ėmė vartoti *išankstinės abilitacijos* (angl. *prehabilitation*) sąvoką, rekomenduodami dar iki operacijos taikyti priemones, padedančias paruošti pacientą chirurginiam stresui, sumažinti šio streso poveikius, paskatinti sveikimą po operacijos ir pagerinti išėitis [Hensley, 2013].

Imunomitybos taikymas sisteminio uždegiminio atsako reguliavimui

Imunomityba (angl. *immunonutrition*) – pastaruoju dešimtmečiu pradėtas taikyti mitybinio chirurginių ligonių gydymo metodas. Pagrindinė imunomitybos paskirtis – skiriant imuninę sistemą veikiančius mitybinius papildus, moduluoti pooperacinį uždegiminį atsaką, siekiant greitesnio ir sklandesnio sveikimo. Standartinio mitybinio palaikymo paskirtis – aprūpinti pakankamais energijos ir mitybinių medžiagų kiekiais. Pagrindinės imunomitybos preparatų sudėtinės dalys – argininas, gliutaminas ir polinesočiosios ω -3 riebalų rūgštys.

Kaip jau buvo minėta, aktyvintose imuninėse ląstelėse vyksta metabolinis perprogramavimas, daugeliu aspektų primenantis vėžinių ląstelių metabolinį perprogramavimą. Limfocituose glikogeno atsargos beveik nekaupiamos, o aktyvintų limfocitų metaboliniai poreikiai (ir bioenergetiniai, ir biosintezės) smarkiai išauga: aktyvinto limfocito apimtys padvigubėja, ląstelės ima proliferuoti, labai suaktyvėja citokinų gamyba. Baziniai ramybės būsenos esančių imuninių ląstelių bioenergetiniai poreikiai tenkinami vykstant gliukozės oksidacijai trikarboksilinių rūgščių cikle mitochondrijose ir riebalų rūgščių beta-oksidacijai, o aktyvintos ląstelės didžiąją dalį energijos gauna glikolizės būdu. Glikolizė aktyvinama ne tik deguonies trūkumo sąlygomis (anaerobinė glikolizė), bet ir kai deguonies pakanka (aerobinė glikolizė).

Kaip jau minėta, kitas ypač svarbus katabolinis kelias, suaktyvėjantis aktyvintose imuninėse ląstelėse – gliutaminolizė [Tomar, 2014]. Katabolinių būklių metu argininas, kuris yra kreatino, šlapalo, azoto oksido ir baltymų sintezės substratas, skatina raumenų anabolizmą ir aktyvina imuninių ląstelių funkcijas [Hanahan, 2011]. Argininas ypač svarbus limfocitų funkcijoms ir kolageno sintezei [Braga, 2013]. Aktyvintose imuninėse ląstelėse stebima suaktyvėjusi gliutamino apykaita [Son, 2013]; ši aminorūgštis taip pat labai svarbi imuninės sistemos funkcijoms, nes panaudojama gliukoneogenezei, aktyviųjų deguonies radikalų apykaitai, baltymų sintezei. Gliutamino koncentracijos didesnės negu kitų aminorūgščių ir organizmo skysčiuose (serume), ir daugelyje audinių [Braga, 2013]. Riebalų rūgštys ω -3 pasižymi stipriu uždegimą slopinančiu poveikiu.

Pažeidus audinius dėl plačios apimties chirurginės operacijos, išsiskiria streso hormonai ir sisteminio uždegimo mediatoriai, skatinantys glikogeno, riebalų ir baltymų katabolizmą organizme. Iš organizmo atsargų, daugiausia – kepenų, skeleto raumenų ir riebalinio audinio, į kraujotaką išskiriama gliukozė, laisvos riebalų rūgštys, aminorūgštys. Šie substratai naudojami ūmios fazės baltymų sintezei ir energetiniams bei sintetiniams imuninių ląstelių, fibroblastų, pažeistų audinių atstatymo poreikiams. Dėl šios priežasties labai svarbu, kad organizmo atsargos būtų pakankamos dar iki stresinio pažeidimo. Įrodyta, kad naudingas imunomitybos poveikis pasireiškia tada, kai minėti preparatai skiriami prieš

numatomą plačios apimties chirurginę operaciją [Braga, 2013]. Remiantis Spartesnio sveikimo po operacijos draugijos (angl. *Enhanced Recovery after Surgery*, ERAS) rekomendacijomis, pacientams, kuriems atliekama pankreatoduodeninė rezekcija, 5–7 dienas iki numatytos operacijos galima skirti imunomitybinį gydymą, nes tai susiję su mažesne infekcinių komplikacijų rizika (įrodymų lygmuo – vidutinis, rekomendacijos svarumas – silpna) [Lassen, 2012; van Zanten, 2015; Hanahan, 2011].

2.2 lentelėje apžvelgti imunomitybos taikymo įvairioms pacientų grupėms naujausi duomenys. Sudarant lentelę, įtraukti metaanalizių ir sisteminių apžvalgų duomenys, pastaraisiais metais atliktų minėtų tyrimų ir tyrimų, kuriuose tirtas ne tik pooperacinių komplikacijų dažnis bei hospitalizacijos laikas, bet ir kiti papildomi rodikliai, duomenys. Metaanalizės ir sisteminės apžvalgos rodo, kad perioperaciniu laikotarpiu paskirti imunomitybos preparatai gali sumažinti infekcinių komplikacijų dažnį ir hospitalizacijos laiką kasos vėžiu sergantiems pacientams, kuriems atliekama pankreatoduodeninė rezekcija. Pacientams, kuriems diagnozuotas gastrointestinalinis vėžys, skirti imunomitybą yra ekonomiškai naudinga (ši intervencija gali sumažinti gydymo išlaidas dėl mažesnio komplikacijų dažnio) [Reis, 2016]. Didžiausia klinikinė nauda pastebėta didelės rizikos ir mitybinių sutrikimų turintiems pacientams [Braga, 2013]. R. C. Martino ir bendraautorų atliktas tyrimas [Martin, 2017] atskleidė, kad, skiriant imunomitybą prieš operaciją, pacientams nustatyta mažesnė mitybos sutrikimų rizika ir mažesnis albumino koncentracijos serume sumažėjimas po operacijos. Vis dėlto, remiantis 2016 m. atlikto tyrimo duomenimis [Silvestri, 2016], galima teigti, kad imunomityba sumažina infekcinių komplikacijų dažnį ir hospitalizacijos laiką ir tiems pacientams, kurie neturi jokių mitybos sutrikimų. Didžiausios naudos gaunama preparatus skiriant enteriniu būdu [Mazaki, 2015].

Kitas svarbus aspektas – imunomitybos skyrimo laikas. Palyginus tris imunomitybos skyrimo režimus (preparatai skiriami prieš operaciją, perioperaciniu laikotarpiu ir po operacijos), infekcinių ir neinfekcinių komplikacijų riziką bei hospitalizacijos trukmę labiausiai sumažino perioperaciniu laikotarpiu (t. y. prieš operaciją ir po jos) skiriama imunomityba [Song, 2015]. Palyginus imunines funkcijas, imunomitybą perioperaciniu laikotarpiu gavusiems pacientams nustatyti geresni rodikliai (didesnis konkanavalinu-A ir fitohemagliutininu stimuliuotos limfocitų proliferacijos aktyvumas ir natūralių kiliarių aktyvumas), palyginti su pacientais, kuriems imunomityba skirta tik po operacijos [Suzuki, 2010]. Vis dėlto, 2019 m. atlikto perspektyviojo randomizuoto klinikinio tyrimo duomenimis [Miyachi, 2019], skiriant imunomitybą tik prieš operaciją arba prieš operaciją ir po jos, infekcinių komplikacijų dažnio ir imuninių ląstelių funkcijų statistiškai reikšmingų skirtumų tarp grupių nenustatyta.

Šiandien yra likę ir kitų neišspręstų klausimų. Pavyzdžiui, neaišku, kuriems pacientams imunomityba yra veiksmingiausia. Tyrimuose tirtos labai heterogeniškos pacientų grupės (pvz., visi pacientai, kuriems atliktos gastrointestinalinės operacijos; pacientai, kuriems nustatytas įvairių rūšių gastrointestinalinis vėžys; visi pacientai, kuriems atlikta pankreatoduodeninė rezekcija; pacientai, sergantys kasos vėžiu, kuriems atlikta pankreatoduodeninė rezekcija; žr. 2.2 lentelę). Pacientai nepakankamai skirstomi pagal diagnozę ar mitybos sutrikimus. Tarkim, tiriama pacientai, kuriems nustatytas įvairios etiologijos kasos vėžys ar periampuliniai navikai, nors šių navikų įtaka mitybiniais sutrikimams gali būti skirtinga. Neatsižvelgiama į mitybinius sutrikimus, neaiškūs kiti su komplikacijų rizika sietini veiksniai (pvz., ar buvo taikytos ERAS rekomendacijos). Nežinoma, kokia turėtų būti imunomitybinių preparatų sudėtis (dažniausiai tiriama preparatai su argininu ir polinesočiosiomis riebalų rūgštimis). Kai kuriais atvejais polinesočiosios riebalų rūgštys yra skiriamos, tačiau 2018 m. randomizuotame klinikiniam tyime, skiriant

2.2 lentelė. Imunomitybos taikymas įvairioms pacientų grupėms (pacientai, kuriems atliktos gastrointestinalinės operacijos; pacientai, kuriems nustatytas įvairių rūšių gastrointestinalinis vėžys; pacientai, kuriems atlikta pankreatoduodeninė rezekcija; pacientai, sergantys kasos vėžiu, kuriems atlikta pankreatoduodeninė rezekcija) (literatūros apžvalga)

Publikacija	Tirtų pacientų skaičius	Imties pobūdis	Tyrimo struktūra	Tyrimo išėtys	Tyrimo rezultatai
Miyauchi, 2019	60	Pankreatoduodeninė rezekcija.	Perspektyvusis, randomizuotas klinikinis tyrimas. Imunomityba perioperaciniu laikotarpiu arba tik prieš operaciją.	Imuninės funkcijos; pooperacinių komplikacijų dažnis.	Jokių skirtumų (imuninių funkcijų ir pooperacinių komplikacijų dažnio) tarp grupių nenustatyta.
Silvestri, 2016	54	Pankreatoduodeninė rezekcija; gera mitybinė būklė.	Atvejo ir kontrolės tyrimas. Imunomityba prieš operaciją.	Mirtingumas, bendrasis komplikacijų dažnis ir atskirų komplikacijų	Imunomitybos grupėje nustatytas mažesnis infekcinių komplikacijų dažnis ir trumpesnis hospitalizacijos laikas.

				dažnis, hospitalizacijos laikas.	Kitų skirtumų tarp grupių nenustatyta.
Suzuki, 2010	30	Pankreatoduodeninė rezekcija.	Randomizuotas klinikinis tyrimas, trys pacientų grupės: perioperacinės imunomitybos, pooperacinės mitybos, kontrolinė.	Imuninės funkcijos; infekcinių komplikacijų dažnis.	Lyginant perioperacinės imunomitybinės intervencijos grupę ir kitas grupes, nustatyti statistiškai reikšmingi imuninių funkcijų ir infekcinių komplikacijų dažnio skirtumai.
Gade, 2016	35	Kasos vėžys.	Randomizuotas klinikinis tyrimas, geriami imunomitybiniai papildai.	Pooperacinių komplikacijų dažnis ir hospitalizacijos trukmė; kūno masės ir bendros būklės kitimas.	Statistiškai reikšmingų skirtumų tarp grupių nenustatyta.
Martin, 2017	71	Kasos vėžys.	Randomizuotas klinikinis tyrimas, imunomityba prieš operaciją.	Infekcinių komplikacijų ir bendrasis pooperacinių komplikacijų dažnis, hospitalizacijos trukmė, pooperacinis mitybinės rizikos padidėjimas ir albumino koncentracijos serume sumažėjimas.	Imunomitybinės intervencijos grupėje fiksuotas mažesnis pooperacinių komplikacijų dažnis ir hospitalizacijos trukmė, taip pat mažesnis mitybinės rizikos padidėjimas ir albumino koncentracijų serume sumažėjimas po operacijos.
Hamza, 2015	37	Periampuliniai navikai.	Randomizuotas klinikinis tyrimas, imunomityba perioperaciniu laikotarpiu.	Imuninės funkcijos.	Statistiškai reikšmingi imuninių funkcijų skirtumai imunomitybinės intervencijos grupėje.

Adiamah, 2017	20	Periampuliniai navikai.	Randomizuotas klininis tyrimas, tik eikozapentanoinės rūgšties preparatai prieš operaciją.	Citokinių koncentracijos serume; infekcinių komplikacijų dažnis ir mitybinė būklė po operacijos.	Statistiškai reikšmingų citokinių koncentracijų ar pooperacinių komplikacijų dažnio skirtumų tarp grupių nenustatyta.
Guan*, 2019	299	Pankreatoduodeninė rezekcija.	Įtraukti keturi randomizuoti klininiai tyrimai; metaanalizė.		Imunomityba sumažino infekcinių komplikacijų dažnį ir hospitalizacijos trukmę. Imunomityba neturėjo poveikio bendram pooperacinių komplikacijų dažniui, neinfekcinių komplikacijų dažniui ir pooperaciniam mirtingumui.
Ma*, 2015	593	Neoperabilus kasos vėžys, ilgalaikė intervencija.	Įtraukta 11 klinikinių tyrimų; ilgalaikis omega-3 polinesočiųjų riebalų rūgščių vartojimas; sisteminė apžvalga.		Statistiškai reikšmingai didesnė kūno masė ir liesoji kūno masė, ilgesnis išgyvenamumas mitybinės intervencijos grupėje.
Hübner, 2012	152	Gastrointestinalinė chirurgija.	Randomizuotas klininis tyrimas; imunomityba prieš operaciją; pacientai, turintys mitybos sutrikimų.	Pooperacinių komplikacijų dažnis; infekcinių komplikacijų dažnis; hospitalizacijos trukmė.	Statistiškai reikšmingų skirtumų tarp grupių nenustatyta.
Burden*, 2012	1 585	Gastrointestinalinė chirurgija.	Įtraukta 13 klinikinių tyrimų; metaanalizė.		Imunomityba sumažina infekcinių ir bendrąjį komplikacijų dažnį.
Hegazi*, 2014	1 456	Gastrointestinalinė chirurgija.	Įtraukta 17 klinikinių tyrimų; lyginta imunomityba ir standartinis mitybinis palaikymas bei imunomityba ir kontrolinė grupė (jokios mitybinės intervencijos);		Imunomityba ir standartinis mitybinis palaikymas sumažino infekcinių komplikacijų dažnį ir

			metaanalizė ir sisteminė apžvalga.		hospitalizacijos trukmę. Skirtumų tarp imunomitybos ir standartinio mitybinio palaikymo grupių nenustatyta.
Reis*, 2016		Gastrointestinalinė chirurgija.	Įtraukti 6 randomizuoti klinikiniai tyrimai; ekonominis imunomitybinės intervencijos naudingumas; sisteminė apžvalga.		Imunomityba gali sumažinti gydymo išlaidas; teigiamas poveikis pastebimas dėl sumažėjusio komplikacijų dažnio.
Klek, 2014	776	Gastrointestinalinė chirurgija (skrandžio ir pankreatoduodeninė rezekcija)	Randomizuotas klinikinis tyrimas. Enterinės ir parenterinės imunomitybos palyginimas. Pacientai, kuriems nustatyta mitybos sutrikimų, ir pacientai, mitybos sutrikimų neturintys.	Pooperacinių komplikacijų dažnis, hospitalizacijos trukmė.	Jokių skirtumų, tiriant pacientus, neturinčius mitybos sutrikimų, nenustatyta. Pacientams, turintiems mitybos sutrikimų, nustatyti statistiškai reikšmingi skirtumai, skiriant enterinę, bet ne parenterinę imunomitybą.
Wong*, 2016	2 016	Gastrointestinalinė chirurgija.	Įtraukta 19 randomizuotų klinikinių tyrimų; sisteminė apžvalga.		Imunomityba sumažina infekcinių komplikacijų dažnį ir hospitalizacijos trukmę; imunomityba neturi poveikio kitų komplikacijų dažniui ir pooperaciniam mirtingumui.
Marimuthu*, 2012	2 496	Gastrointestinalinė chirurgija.	Įtraukti 26 randomizuoti klinikiniai tyrimai; metaanalizė.		Imunomityba sumažina infekcinių komplikacijų dažnį ir hospitalizacijos trukmę; imunomityba neturi poveikio kitų komplikacijų dažniui ir pooperaciniam mirtingumui.

Mazaki*, 2015	7 572	Gastroin- testinalinė chirurgija.	Įtraukti 74 klinikiniai tyrimai; enterinės ir parenterinės imunomitybos palyginimas; metaanalizė.	Enterinė imunomityba labiausiai sumažino bendrą komplikacijų dažnį, pooperacinių mirtingumą, žaizdos infekcijų, intraabdominalinio absceso, sepsio dažnį. Parenterinė imunomityba labiausiai sumažino pneumonijų ir šlapimo takų infekcijų dažnį. Blogiausias išėitys stebimos skiriant standartinį parenterinį mitybinį palaikymą.
Yan*, 2017	3 854	Gastroin- testinalinis vėžys.	Įtraukta 30 randomizuotų klinikinių tyrimų; metaanalizė.	Enterinė imunomityba sumažina infekcinių, neinfekcinių kompliakacijų dažnį ir hospitalizacijos trukmę.
Song*, 2015		Gastroin- testinalinis vėžys.	Įtraukti 27 randomizuoti klinikiniai tyrimai; metaanalizė; sisteminė apžvalga.	Imunomityba prieš operaciją, po operacijos ir perioperaciniu laikotarpiu sumažina infekcinių kompliakacijų dažnį. Be to, imunomityba perioperaciniu laikotarpiu sumažina neinfekcinių kompliakacijų dažnį, o imunomityba perioperaciniu laikotarpiu arba po operacijos sumažina hospitalizacijos trukmę.
Adiamah*, 2019	1 387	Gastroin- testinalinis vėžys.	Įtraukta 16 randomizuotų klinikinių tyrimų; metaanalizė; sisteminė apžvalga.	Imunomityba prieš operaciją sumažina infekcinių kompliakacijų dažnį ir hospitalizacijos

					trukmę. Imunomityba prieš operaciją neturi poveikio neinfekcinių komplikacijų dažniui ir pooperaciniam mirtingumui.
Klek, 2011	305	Gastrointestinalinis vėžys (skrandžio ir kasos)	Randomizuotas klinikinis tyrimas; pacientai, turintys mitybos sutrikimų; imunomityba po operacijos.	Pooperacinių komplikacijų dažnis; hospitalizacijos trukmė; pooperacinis mirtingumas.	Imunomityba sumažino hospitalizacijos trukmę, infekcinių komplikacijų dažnį, bendrą komplikacijų dažnį ir pooperacinį mirtingumą.

*Metaanalizės ir sisteminės apžvalgos.

eikozapentanoinės rūgšties papildus prieš operaciją, jokių citokinų koncentracijų skirtumų tarp mitybinę intervenciją gavusių ir jos negavusių pacientų nenustatyta [Ashida, 2019]. Dar vienas neišspręstas klausimas – imunomitybos skyrimo režimas ir saugumas vartoti preparatus ilgesnį laiką. Aminorūgštys, ypač gliutaminas, yra labai svarbios vėžinei proliferacijai. Tai, kad argininas skatina vėžinę proliferaciją, nustatyta tiriant šios aminorūgšties papildų vartojimą įvairių rūšių vėžio gyvūniniuose modeliuose ir klinikiuose žmonių tyrimuose (pvz., sergančiųjų krūties vėžiu) [Worthington, 2011]. Ilgalaikio ω -3 riebalų rūgščių vartojimo, sergant neoperabiliu kasos vėžiu, tyrimų metaanalizė parodė, kad šių preparatų ilgalaikis vartojimas susijęs su didesne kūno mase ir liesąja kūno mase bei ilgesniu išgyvenamumu [Ma, 2015], tačiau ilgalaikė imunomityba, vartojant kompleksinius preparatus su aminorūgštimis, nėra rekomenduojama [Worthington, 2011].

Šiandien dar nėra aiškūs ir imunomitybos poveikio mechanizmai. Atskiri tyrimai patvirtina poveikį įvairioms imuninėms funkcijoms: imuninių ląstelių aktyvinimui [Suzuki, 2010], uždegimo mediatorių koncentracijoms ir limfocitų skaičiui bei santykiams serume [Hamza, 2015], T limfocitų diferenciacijai [Hübner, 2012].

2.4.4. Pagrindinių vėžio patogenezės aspektų sąsajos ir visapusiško, individualizuoto požiūrio svarba

PDAC ir kitų periampulinių navikų patogenezė sudėtinga ir daugialypė, apimanti būdingus vėžio biologijos ir sisteminio poveikio aspektus. Kiekvieno

sergančiojo organizme visi šie vėžio patogenezės aspektai – progresuojanti kancerogenezė, vietiniai ir sisteminiai imuniniai atsakai, medžiagų apykaitos ir mitybos sutrikimai – yra glaudžiai susiję, o jų sąveika lemia kiekvieno sergančiojo prognozę. Daugelis šių aspektų šiandien dar nepakankamai ištirti, o atskiruose tyrimuose dažnai lieka neįvertinta sudėtinga jų sąveika. Tai lemia esminius kasos vėžio prevencijos, gydymo ir diagnostikos trūkumus ir sunkumus, perkeliant pastarųjų metų mokslinių tyrimų pasiekimus į klinikinę praktiką. Įvairiems vėžio biologijos ir sisteminių poveikių aspektams diagnozuoti ir gydyti gali reikėti skirtingų metodų. Sisteminiai seruminiai biožymenys gali suteikti informacijos ir apie vėžio biologijos ypatumus, ir apie sisteminius vėžio poveikius. Visapusiškas ir individualizuotas požiūris labai svarbu, norint pagerinti PDAC ir kitų periampulinių navikų gydymo rezultatus ir prognozę. Nepaisant gausių vėžio biologijos ir kancerogenezės tyrimų, inovatyvių šiuolaikinės onkologijos sprendimų, įskaitant pagrindines proveržio naujoves – individualizuotą terapiją ir imunoterapiją, kasos vėžio gydymo veiksmingumas išlieka ribotas. Reikia pripažinti, kad pagrindiniai veiksniai, lėmę geresnes gydymo išėtis, – tai geresnė pacientų atranka chirurginiam gydymui ir tikslesnė diagnostika, nauji chemoterapijos režimai ir neoadjuvantinė terapija, taip pat dėmesys sisteminiams vėžio poveikiams, skiriant tinkamiausią įmanomą palaikomąjį gydymą [Canivet, 2018]. Sistemingas, kompleksinis ir visapusiškas požiūris, apimantis ir vėžio biologijos, ir sisteminius veiksnius, atsižvelgiantis į svarbiausias dabartines vėžio prevencijos, diagnostikos ir gydymo problemas, taikant įrodymais grįstos medicinos principus ir klinikinės praktikos rekomendacijas, – tai būtinos sąlygos, siekiant pagerinti sergančiųjų kasos vėžiu išėtis.

3. TYRIMO METODAI IR TIRIAMIEJI

3.1. Tiriamųjų įtraukimas į tyrimą

Bendroji tyrimo schema pateikta 3.1 pav., tyrimo etapų Gantto diagrama – 3.2 lentelėje.

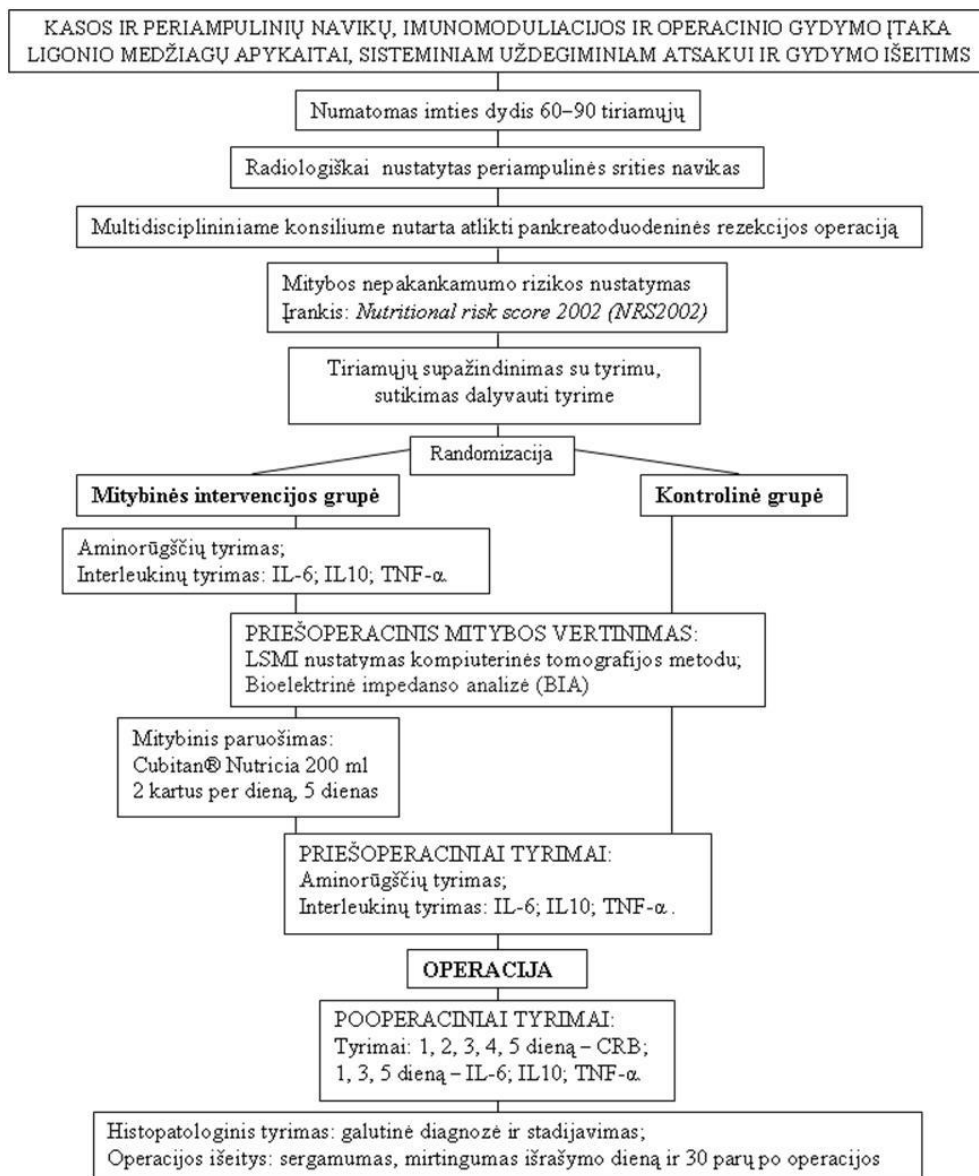
Tyrimo tipas – perspektyvusis, analitinis, monocentris. Biomedicininiam tyrimui atlikti gautas Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto leidimas (2016-01-12, Nr. 158200-16-810-341) ir Valstybinės duomenų apsaugos inspekcijos leidimas atlikti asmens duomenų tvarkymo veiksmus (2016-03-21, Nr. 2R-1807 (2,6-1)).

Į tyrimą įtraukti Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Pilvo chirurgijos centre gydyti pacientai, kuriems dėl kasos galvos, dvylikapirštės žarnos didžiojo spenelio ar bendro tulžies latako distalinės dalies įtariamo vėžio buvo numatyta pankreatoduodeninės rezekcijos operacija 2016 m. vasario mėn.–2018 m. lapkričio mėn. laikotarpiu. Visų pacientų gydymo taktika aptarta multidisciplininiame konsiliume. Taikant įtraukimo ir atmetimo kriterijus (3.1 lentelė), visi į tyrimą įtraukti pacientai supažindinti su tyrimo tikslais ir savo noru sutiko dalyvauti tyrime. Sutikimą dalyvauti tyrime ligoniai patvirtino pasirašydami informuoto sutikimo formą.

Kai kurie pacientai eliminuoti iš tyrimo, nes prieš tai numatyta kasos operacija (pankreatoduodeninė rezekcija) nebuvo atlikta (pacientas neatvyko numatytu laiku, pasikeitė operacijos pobūdis ir (ar) apimtis). Be to, tiriamiesiems buvo paliekama teisė bet kada atsisakyti dalyvauti tyrime, nepatiriant jokios neigiamos įtakos tolesnei medicininei priežiūrai.

3.1 lentelė. Pacientų įtraukimo į tyrimą ir atmetimo kriterijai

Įtraukimo kriterijai	Atmetimo kriterijai
<ul style="list-style-type: none">• 18–80 m. amžiaus pacientai.• Pacientai, sergantys kasos ir periampulinės srities naviku; numatyta pankreatoduodeninės rezekcijos operacija.• Pacientai, supažindinti su tyrimo tikslais ir savo noru sutikę dalyvauti tyrime.	<ul style="list-style-type: none">• Pacientai, atsisakę dalyvauti tyrime.• Pacientai, kuriems dėl ligos ypatumų pankreatoduodeninės rezekcijos nebuvo įmanoma atlikti.• Pacientai, sergantys sunkiomis gretutinėmis ligomis (<i>The Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≥3</i>).



3.1 pav. Tyrimo schema

3.2. Imties skaičiavimai

VUL Santaros klinikose per metus atliekama apie 30–40 pankreatoduodeninės rezekcijos operacijų. Generaline aibe pasirinkta 120 pacientų kohorta. Imties dydžiui apskaičiuoti naudota imties dydžio skaičiuoklė RAOSOFT, sukurta ir palaikoma *Raosoft, Inc.* Pasirinktas kriterijaus (tyrimo) reikšmingumo

lygmuo (tyrimo tikslumas) α lygus 5 proc. ($\alpha = 0,05$) (tinkamiausias medicinos srities tyrimuose). Pasirinktam α maksimizuota kriterijaus (bandymo) galia $1-\beta$ šiuo atveju lygi 80 proc. ($1-\beta = 0,80$). Apskaičiuotas reikalingas imties dydis lygus 70 pacientų.

3.3. Randomizacija

Tiriamieji atsitiktiniu būdu suskirstyti į dvi grupes:

1. Pirmai (**mitybinės intervencijos**) grupei priskirti tiriamieji, kuriems paskirtas penkių dienų priešoperacinis paruošimas. Šiai grupei, be įprastinio priešoperacinio paruošimo, skirti mitybos papildai su imunomoduliaciniais komponentais – „Cubitan® Nutricia“. Tai specialios medicininės paskirties dietinis maistas. Preparatas notifikuotas ES. Pagal gamintojo nurodymus kiekvienam pacientui skirti du buteliukai po 200 ml per dieną (iš viso per parą: L-arginino – 6,04 g, polinesočiųjų riebalų – 4 g). Intervencijos kursas – 5 dienos.

2. Antrai (**kontrolinei**) grupei skirtas tik įprastinis priešoperacinis paruošimas (papildomų mitybos papildų neskirta).

Tiriamieji į grupes suskirstyti atsitiktiniu būdu (randomizuoti), panaudojant paprastą randomizacijos seką (randomizacijos vokus).

3.4. Tyrimo eiga

Pagal nustatytą protokolą (bendroji tyrimo schema pateikta 3.1 pav.) laboratoriniais metodais įvertinti visų tiriamųjų SUA ir medžiagų apykaitos rodikliai, antropometriniais, instrumentiniais, laboratoriniais metodais ir apklausos būdu įvertinta mitybinė būklė. Visiems tiriamiesiems atlikta pankreatoduodeninė rezekcija pagal Buchlerio metodiką, suformuojant pankreatojejuninę anastomozę. Visiems pacientams penkias paras po operacijos taikyta enterinė mityba.

Veninio kraujo mėginiai (5 ml) laboratoriniams tyrimams surinkti 7 val. ryto, tiriamiesiems nevalgius bent 8 val. Mitybinės intervencijos grupės mėginiai laboratoriniams tyrimams surinkti prieš skiriant mitybinį paruošimą ir prieš operaciją, o kontrolinės grupės – prieš operaciją. Kiti abiejų grupių mėginiai laboratoriniams tyrimams rinkti 1, 3 ir 5 dieną po operacijos (rinkti kraujo mėginiai rutiniams (įprastiems klinikinėje praktikoje) kraujo tyrimams). Visiems pacientams pagal įprastinę klinikinę praktiką pirmas penkias paras po operacijos kasdien atliktas C reaktyvaus baltymo (CRB) tyrimas. Uždegiminių rodiklių matavimas ypač svarbus pirmąsias penkias pooperacines paras, nes šiuo laikotarpiu įprastai kyla komplikacijų, tad galima ankstyva jų diagnostika. Vis dėlto uždegiminių rodiklių interpretaciją sunkina pakitimų diferenciacija su SUA dėl plačios apimties operacijos sukeltos traumos [Mokart, 2005].

Surinkti veninio kraujo mėginiai paruošti aminorūgščių koncentracijų ir citokinų (IL-6, TNF α , IL-10) tyrimams. Veninio kraujo mėginiai surinkti į vakuuminius mėgintuvėlius su ličio heparinu. Surinktiems kraujo mėginiams suteiktas kodas. Mėginiai paruošti pagal įprastą procedūrą: plazma atskirta nuo likusio kraujo, centrifuguojant 15 min. 3 000 rpm 4 °C temperatūroje, deproteinizuota 5 proc. sulfosalicilo rūgštimi ir vėl centrifuguota 15 min. 3 000 rpm 4 °C temperatūroje. Atskirtas paviršinis sluoksnis (400 μ l) filtruotas per 0,2 μ m porų dydžio celiuliozės acetato filtrus. Mėginys saugotas –80 °C temperatūroje iki tyrimo pradžios. Saugoti koduoti mėginiai.

3.2 lentelė. Tyrimo etapų Gantto diagrama

	1–6 sav. iki operacijos	1–2 sav. iki operacijos	5 paras iki operacijos	1 para iki operacijos	Operacijos diena	POD 1	POD 2	POD 3	POD 4	POD 5	Išrašymo diena	30 dienų po išrašymo
Pilvo KT	√											
Multidisciplininis aptarimas	√											
Informuoto sutikimo formos pasirašymas		√										
Randomizacija		√										
Citokinų tyrimas			√*		√	√		√		√		
Aminorūgščių tyrimas			√*		√							
C-reaktyvaus baltymo tyrimas						√	√	√	√	√		
Mitybinės būklės vertinimas: ūgis, kūno masė, KMI	√			√								
Mitybinės nepakankamumo rizikos nustatymas: NRS 2002	√			√								
Mitybinis paruošimas			√*									

Kūno sandaros vertinimas BIA metodu				√								
Kūno sandaros vertinimas KT metodu												√
Gliukozės 5 proc. 200 ml tirpalas					√							
Operacija (PPPDR)					√							
Amilazės tyrimas iš drenų skysčio						√		√				
Komplikacijų vertinimas (Clavien-Dindo klasifikacija)											√	
Komplikacijų vertinimas (CCI)											√	√
Papildomų duomenų surinkimas ir analizavimas											√	√

* Tik mitybinės intervencijos grupei.

3.5. Kiekybinio aminorūgščių tyrimo kraujo plazmoje metodika

Atšildžius surinktus plazmos mėginius, atliktas kiekybinis aminorūgščių tyrimas. Tyrimui naudotas „Biochrom30+“ aminorūgščių analizatorius (jonų mainų chromatografija, ninhidrino pokolonėlinė derivatizacija, vieno taško kalibravimas). Norleucinas naudotas kaip vidinis standartas, metodas sertifikuotas išorinės kokybės kontrolės programoje (ERNDIM; <<https://erndim.org>>). Išmatuotos 39 aminorūgščių koncentracijos: fosfoserinas (Phser), taurinas (Tau), fosfoetanolaminas (Pea), aspartatas (Asp), treoninas (Thr), serinas (Ser), asparaginas (Asn), gliutamatas (Glu), glutaminas (Gln), sarkozinas (Sarc), alfa-aminoadipinė rūgštis (Ama), glicinas (Gly), alaninas (Ala), citrulinas (Cit), alfa-aminosviesto rūgštis (Aaba), valinas (Val), cistinas (Cys), metioninas (Met), cistationas (Cysth), izoleucinas (Ile), leucinas (Leu), tirozinas (Tyr), beta-alaninas (Bala), fenilalaninas (Phe), beta-aminoizosviesto rūgštis (Baiba), gama-aminosviesto rūgštis (Gaba), etanolaminas (Etha), hidroksilizinas (Hlys), ornitinas (Orn), lizinas (Lys), 1-metilo histidinas (1Mhis), histidinas (His),

triptofanas (Trp), 3-metilo histidinas (3MHis), anserinas (Ans), karnozinas (Car), argininas (Arg), hidroksiprolinas (Hpro), prolinas (Pro).

3.6. Citokinių tyrimas

Atšildžius surinktus plazmos mėginius, atliktas kiekybinis IL-6, TNF α , IL-10 tyrimas.

Tyrimai atlikti pagal VUL Santaros klinikų naudojamas aprobuotas metodikas imunologinių tyrimų analizatoriumi „IMMULITE®/ IMMULITE® 1000 systems“. Tyrimų rezultatų kokybė užtikrinta atliekant vidinę ir išorinę kokybės kontrolę.

3.7. Mitybinės būklės vertinimas

Mitybinė būklė vertinta:

- apklausos būdu (anamnezė: svorio sumažėjimas, apetito stoka, sumažėjęs suvartojamo per parą maisto kiekis, dispepsijos reiškiniai, gretutiniai susirgimai: gelta, tulžies latakų stentavimas iki operacijos, cukrinis diabetas),
- antropometriniiais metodais (ūgis, kūno masė, kūno masės indeksas (KMI)),
- mitybos nepakankamumo rizikai nustatyti naudota mitybinės rizikos patikros anketa „Nutritional risk screening 2002“ (NRS 2002).

Kūno sandara vertinta atliekant bioelektrinio impedanso (BIA) (tariamiosios varžos) analizę ir vaizdiniais metodais, panaudojant kompiuterinės tomografijos vaizdus, gautus atliekant priešoperacinį ligonio ištyrimą, įprastą klinikinėje praktikoje.

Kūno svoris ir ūgis matuoti su 0,1 kg–0,5 cm paklaida. Kūno masės indeksas (KMI) apskaičiuotas pagal Pasaulinės sveikatos organizacijos rekomendacijas ir suskirstytas pagal ESPEN gaires: per mažas svoris (apibrėžtas kaip KMI, mažesnis negu 20 kg/m², jei amžius mažesnis negu 70 m., arba mažesnis negu 22 kg/m², jei amžius – 70 m. ir daugiau), normalus (KMI ribos – 20–24,9 kg/m²), antsvoris (KMI ribos – 25,0–29,9 kg/m²), nutukimas (KMI daugiau negu 30 kg/m²).

Mitybos nepakankamumo rizikai nustatyti panaudota mitybinės rizikos patikros anketa „Nutritional risk screening 2002“ (NRS 2002) (žr. 3.3 lentelę). Ši anketa – vienintelis chirurginiams pacientams validuotas mitybinės rizikos patikros įrankis [Evans, 2014]. Anketa validuota Vilniaus universiteto liginės Santaros klinikose.

Mitybos nepakankamumas nustatytas pagal šiuos kriterijus:

1 alternatyva:

KMI <18,5 kg/m²

2 alternatyva:

Svorio netekimas (neplanuotas);

>10 proc. bet kuriuo laikotarpiu, arba

>5 proc. per pastaruosius tris mėnesius, kartu su

KMI <20 kg/m², jei amžius <70 m., arba <22 kg/m², jei amžius ≥70 m., arba

FFMI <15 kg/m² moterims arba <17 kg/m² vyrams.

Sarkopenijos diagnozė patvirtinta, nustačius abu kriterijus:

1. Sumažėjusi raumenų masė (sumažėjęs LSMI ir (arba) FFMI).

2. Sumažėjęs fizinio krūvio toleravimas (klausimynas).

Kacheksijos diagnozė patvirtinta, nustačius du ir daugiau kriterijų:

- Nepakankamas maisto suvartojimas (jei suvartojamų kalorijų kiekis <60 proc. reikiamo kiekio ilgiau negu 1–2 savaites).
- Sumažėjusi raumenų masė (sumažėjęs LSMI ir (arba) FFMI).
- Sisteminio uždegiminio atsako sindromas (padidėjusi IL-6 ir (arba) TNF-α koncentracija).
- Svorio netekimas >5 proc. be kitų kriterijų, arba svorio netekimas >2 proc., kai KMI yra sumažėjęs (<20 kg/m²).

3.3 lentelė. Mitybos nepakankamumo rizikos patikros anketa „Nutritional risk screening 2002“ (NRS 2002)

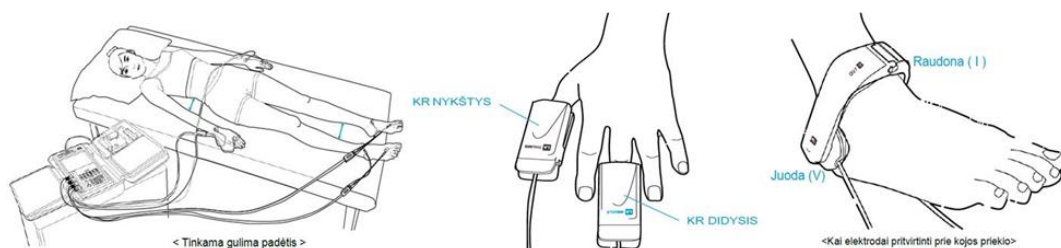
Mitybos nepakankamumo rizikos vertinimas		Įrankis: Nutritional Risk Screening 2002
Pradinis vertinimas		
<ul style="list-style-type: none">• Amžius ≥70 m. (+1 balas, jei pacientas vyresnis negu ≥70 m.).• KMI <20,5.• Per paskutinius 3 mėnesius pacientas neteko svorio.• Per paskutinę savaitę sumažėjo suvalgomo maisto kiekis.• Pacientas serga sunkia liga.		
A. Vertinamas mitybinės būklės pablogėjimas		
(0 balų)	Mitybinė būklė nepablogėjusi.	
(1 balas)	Pacientas neteko >5 proc. kūno masės per paskutinius tris mėnesius, arba per paskutinę savaitę suvartojo 50–75 proc. įprastos maisto porcijos.	
(2 balai)	Pacientas neteko >5 proc. kūno masės per paskutinius du mėnesius, arba KMI yra 18,5–20,5, arba per paskutinę savaitę suvartojo 25–50 proc. įprastos maisto porcijos.	
(3 balai)	Pacientas neteko >5 proc. kūno masės per paskutinius du mėnesius, arba KMI yra 18,5–20,5, arba per paskutinę savaitę suvartojo 25–50 proc. įprastos maisto porcijos.	
B. Vertinamas ligos sunkumo laipsnis		
(0 balų)	Mažas	Ligos nėra.
(1 balas)	Lengvas	Pvz.: lėtinės ligos, lėtinių ligų paūmėjimas (pvz., kepenų cirozė,

		LOPL, cukrinis diabetas, onkologinės ligos).
(2 balai)	Vidutinis	Pvz.: plačios apimties pilvo operacijos, insultas, ūminis plaučių uždegimas, chemoterapija, ūminis inkstų nepakankamumas.
(3 balai)	Didelis (sunkus)	Pvz.: kaulų čiulpu transplantacija, galvos trauma, intensyvios terapijos skyriaus ligoniai (APACHE>10).
C. Vertinimas ir tolesni veiksmai		
<3 balų	Nėra mitybos nepakankamumo išsivystymo rizikos. Pakartoti tyrimą po savaitės.	
≥3 balų	Yra mitybos nepakankamumas. Reikia dietologo konsultacijos ir mitybinio paruošimo.	

3.7.1. Kūno sandaros vertinimas bioelektrinio impedanso analizės metodu

Bioelektrinio impedanso analizė (BIA) atlikta vienos paros iki operacijos laikotarpiu, naudojant *InBody S10* įrenginį, pagal gamintojo rekomendacijas ir Europos klinikinės mitybos ir medžiagų apykaitos draugijos (ESPEN) gaires [Cederholm, 2017]. BIA metodu matuojama kūno varža – rodiklis, apibūdinantis audinio ar organo savybę sulėtinti arba visai sustabdyti elektros srovės tekėjimą. Riebaliniame audinyje yra nedidelis kiekis vandens (apie 20 proc.), todėl šio audinio varža didelė. Raumeniniame audinyje gali būti iki 73 proc. vandens, todėl šio audinio varža maža. Bioelektrinės varžos aparatai generuoja kintamą elektros srovę ir registruoja įtampos pokyčius, pratekėjus srovei per tam tikras kūno sritis. Taip apskaičiuojamas viso kūno vandens kiekis, riebalų masė ir liesoji kūno masė.

Tyrimas atliktas pagal gamintojo rekomendacijas. Tyrėjas naudoja keturis elektrodus, kurie dedami gulinčiam tiriamajam ant rankų bei čiurnų, ir, keisdamas dažnius (pvz., 5, 50, 250, 500 kHz), matuoja viso kūno varžą ir jos kitimus (3.2 pav.). Tyrimas atliekamas:



3.2 pav. Bioelektrinio impedanso analizės metodas
(pagal *InBody s10* © Biospace Co., Ltd. 2010 m. naudotojo vadovą)

- kambario temperatūroje;
- praėjus mažiausiai dviem valandoms po valgio;
- tiriamajam pasišlapinus ir pasituštinus;
- nuėmus sunkesnius drabužius ir aksesuarus;
- gulimoje padėtyje; rankos neliečia kūno ir yra 15 laipsnių kampu su kūno vertikalia ašimi; šlaunys tarpusavyje nesiliečia, kojos pečių plotyje. Tiriamieji gulimoje padėtyje lieka maždaug 15 min. iki tyrimo.

Tinkami BIA rodikliai ir normos ribos atrinkti pagal O. Grundmanno ir bendraautorių parengtas 2015 m. atlikto tyrimo rekomendacijas [Grundmann, 2015]. BIA metu išmatuoti ir apskaičiuoti rodikliai:

- fazės kampas (normos ribos: vyrams >6, moterims >5),
- liesosios kūno masės indeksas (angl. *fat free mass index*, FFMI) (kg/m²) (normos ribos: vyrams ≥17 kg/m², moterims ≥15 kg/m²),
- skeleto raumenų masė (svoris) (angl. *skeletal muscle mass/weight*, SMMW) (kg/svoris, %) (normos ribos: vyrams >37,15 proc., moterims >32,2 proc.).

3.7.2. Kūno sandaros vertinimas kompiuterinės tomografijos metodu

Didelės raiškos kompiuterinė tomografija (KT) diagnostikos ir gydymo tikslais atlikta kiekvienam tiriamajam vieno mėnesio laikotarpiu iki operacijos kaip klinikinėje praktikoje įprastinė procedūra. Be įprasto KT vaizdų vertinimo, kūno sandarai vertinti buvo išmatuotas raumenų plotas trečiojo juosmens slankstelio (L3) lygyje, kaip aprašyta V. Baracos ir kt. [Baracos, 2013]. Raumenų tankis įvertintas apskaičiavus vidutinį viso raumenų ploto L3 lygyje spinduliuotės slopinimą KT su kontrastu ir išreikštas Hounsfieldo vienetais. Raumenų plotas normalizuotas pagal ūgį metrais kvadratu (m²) ir apskaičiuotas juosmens skeleto raumenų indeksas (angl. *lumbar skeletal muscle index*, LSMI) (normos ribos: vyrams >55 cm²/m²; moterims >39 cm²/m²).

3.8. Chirurginis gydymas

3.8.1. Naviko operabilumo kriterijai

Kaip jau buvo minėta, vadovaujantis Nacionalinio visapusiško vėžio gydymo tinklo (angl. *National Comprehensive Cancer Network*, NCCN) klinikinėmis gairėmis (versija 2.2016), *operabilus kasos vėžys* apibrėžiamas kaip kasos navikas be aiškių atokaus išplitimo ir vietinių audinių peraugimo požymių: nekon-

taktuojantis su pilviniu kamienu, viršutine pasaito arterija ir vena, bendraja kepenų arterija, vartų vena; kontakto su viršutine pasaito vena plotas yra ≤ 180 laipsnių, venos kontūras tolygus [Seshacharyulu, 2017]. Šį apibrėžimą rekomenduoja taikyti ir Europos ekspertų grupės [Bockhorn, 2014].

3.8.2. Operacijos metodika

Operacinis laukas 3–5 min. dezinfekuotas vidutinio veikimo cheminės dezinfekcijos spalvota ir bespalve priemonėmis. Dezinfektantui nudžiūvus, operacinis laukas uždengtas operacinio lauko plėvele. Atlikta viršutinė vidurinė laparotomija. Per *lig. gastrocolicum* atverta *b. omentalis*. Mobilizuota kasa ties jos kaklo apatiniu kraštu ir įsitikinta, kad navikas neperauga *v. mesenterica superior* ir *v. portae*. Iš abiejų kraujagyslių pusių ant kasos uždėti du proleno laikikliai. Mobilizuota dvylikapirštė žarna su kasos galvute Kocherio būdu iki *v. renalis sin.* Išpreparuotos *lig. hepatoduodenale*, *a. hepatica propria*, *gastroduodenalis*, *gastrica dextra*, *hepatica dex.* ir *hepatica sin.* Įsitikinta, kad kraujagyslių anomalijos nėra. Tada išpreparuota tulžies pūslė, bendras kasos ir bendras tulžies lataakai. Bendras tulžies latakas išdalytas kartu su tulžies pūsle iki pat dvylikapirštės žarnos. Išpreparuota *v. portae*. Atlikta D2/D1 limfadenektomija, pašalinant visus limfmazgius, supančius anksčiau minėtas kraujagysles, taip pat limfmazgius nuo *a. hepatica communis*, *truncus celiacus* (limfmazgių grupės 12, 9, 8, 7, 5). Perrišta *a. gastrica dex.* ir *a. gastroduodenalis*. Virš *v. portae* mobilizuotas kasos kaklo viršutinis kraštas. Distaliau prievartčio (2 cm) atjungta dvylikapirštė žarna, paliekant prievartį. Virš *v. mesenterica superior*, *v. portae* skersai perpjauta kasa. Kasos galva su dvylikapiršte žarna rezekuota:

- 1) spastukais perspaudžiant *mesoduodenum* ties *v. portae* ir *v. mesenterica superior*,
- 2) išpreparuojant *v. portae* su *v. mesenterica superior* bei perrišant ir persiuvant venines šakeles, ištekančias iš kasos galvos. *A. mesenterica superior* atidalyta nuo *mesoduodenum* iki pat aortos, perrišant ir persiuvant arterines šakeles, įtekančias į kasos galvą.

Likusi *mesoduodenum* dalis perspausta spastukais ir perrišta. 15 cm žemiau *pl. Treitz* tuščioji žarna perpjauta skersai, tada pašalinta visa kasa, dvylikapirštė žarna su tuščiąja žarna, bendras tulžies latakas, tulžies pūslė. Operacinė medžiaga – rezekuoti kasos galo, bendro tulžies latakas, *mesoduodenum* audiniai – nusiųsti skubiai patohistologiškai ištirti. Kasos bigė mobilizuota 2 cm link blužnies. Su tuščiosios žarnos kilpa, prakišta pro *mesocolon* į dešinę nuo *a. colica media*, atliktos anastomozės: pankreatojejunooanastomozė galas į šoną (anastomozė dviejų aukštų pavienėmis siūlėmis pagal Buchlerio metodiką 5-0 besirezorbuojančiu

monofilamentiniu siūlu: pirmu aukštu susiūta prapjauta tuščiosios žarnos sienelė su kasos bigės kraštu, 6 siūlais įsiuvant ir kasos lataką; atstumas tarp siūlių – 5 mm; antru aukštu į tuščiąją žarną invaguota kasos bigė, siuvant kasą su žarnos sienele 1,5 cm nuo rezekcijos krašto) ir 10–15 cm distaliau šios anastomozės suformuota hepaticojejunoanastomozė galas į šoną (išsisine siūle 4-0 besirezorbuojančiu monofilamentiniu siūlu). Už 60 cm antekoliškai suformuota duodenojunoanastomozė išsisine vieno aukšto siūle 3-0 besirezorbuojančiu monofilamentiniu siūlu.

Įkištas zondas enterinei mitybai distaliau duodenojunoanastomozės. Pilvo ertmė drenuota dviem drenais.

3.9. Gydomo išeičių vertinimas

Gydymo išeitys registruotos 30 dienų po išrašymo, įskaitant sergamumą, mirštamumą, pooperacinių komplikacijų dažnį. Pooperacinėms komplikacijoms vertinti naudota VUL Santaros klinikose validuota Clavien-Dindo klasifikacija (CDC) (3.4 lentelė) ir Išsamus komplikacijų indeksas (angl. *Comprehensive complication index*, CCI). Taikant CDC, vertinama tik viena, t. y. sunkiausia, komplikacija, todėl tikslesniam visų komplikacijų vertinimui panaudotas CCI [Slankamenac, 2013]. Išsamus komplikacijų indeksas – tai CDC paremtas, visas

3.4. lentelė. Clavien-Dindo klasifikacija

Laipsnis	Apibrėžimas
0	• Komplikacijų nėra.
I	• Bet koks nukrypimas nuo normalios eigos, nereikalaujantis farmakologinio gydymo ar chirurginės, endoskopinės ar radiologinės intervencijos. (Leidžiama: antiemetikai, antipiretikai, analgetikai, diuretikai, elektrolitai ir fizioterapija. Taip pat žaizdos atvėrimas tvarstomajame.)
II	• Reikia farmakologinio gydymo vaistais, kurie nepatenka į I laipsnio komplikacijų aprašymą. (Kraujo transfuzijos ir pilnas parenterinis maitinimas).
III	• Reikalinga chirurginė, endoskopinė ar radiologinė intervencija.
	IIIa Vieno organo nepakankamumas (įskaitant hemodializę).
IIIb	Su bendrąja nejautra.
IV	• Gyvybei grėšiančios komplikacijos (įskaitant CNS komplikacijas)*, reikalaujančios gydymo RITS.
	IVa Vieno organo nepakankamumas (įskaitant hemodializę).
	IVb Multiorganinis nepakankamumas.
V	• Paciento mirtis.

pooperacines komplikacijas per nustatytą laikotarpį sumuojantis rodiklis. Šis rodiklis jautresnis negu CDC ir ypač tinka komplikacijų dažniui vertinti po plačios apimties chirurginių intervencijų, kai sveikimo laikotarpis yra ilgas [de la Plaza Llamas, 2018]. CCI apskaičiuoti naudotas skaičiuotuvas www.assessurgery.com. Lengvos komplikacijos apibrėžtos kaip CDC 1–2 ir CCI <20,9, sunkios komplikacijos kaip CDC ≥3, CCI >20,9.

3.10. Papildomų duomenų surinkimas ir analizavimas

Papildomi tyrimui būtini duomenys surinkti iš tiriamųjų medicininės dokumentacijos – ambulatorinių kortelių, ligos istorijų, išrašų. Galutinė diagnozė ir vėžio stadija nustatyta vertinant klinikinius, radiologinius ir operacinės medžiagos galutinio patohistologinio tyrimo duomenis. Vėžio stadija apibrėžta pagal TNM *8th Edition*.

3.11. Statistinė analizė

Statistinė analizė atlikta naudojant programinę įrangą *R statistical software package V 3,6,0 (2019-04-26) (©The R Foundation for Statistical computing), Rstudio Version 1,2,1335 © 2009–2019 RStudio, Inc., IBM SPSS Statistics V.23*.

Intervalų ir santykių kintamiesiems apibūdinti naudota: vidurkis ir standartinis nuokrypis (SD), mediana ir medianos absoliutus nuokrypis (MAD), pirmasis (Q1) ir trečiasis (Q3) kvartilai. Normalumo prielaidai tikrinti naudoti Shapiro-Wilko ir Kolmogorovo-Smirnovo (K-S) testai. Dviejų nepriklausomų grupių kategorinių kintamųjų statistiškai reikšmingai tarpusavio priklausomybei tikrinti taikytas Manno-Whitney U testas, o trijų ir daugiau nepriklausomų grupių statistiškai reikšmingai tarpusavio priklausomybei tikrinti taikytas Kruskalo-Wallisio H testas. Nustačius statistiškai reikšmingą priklausomybę, kategoriniams (tvarkos) kintamiesiems apskaičiuoti Kendallo τ -b koreliacijos koeficientai. Kai gauti duomenys buvo aprašomi keturlauke (2x2) dažnių lentelė ir kai nors vienas tikėtinas stebėjimų skaičius buvo mažiau penkių, papildomai apskaičiuotas tikslus Fišerio (*Fisher's*) kriterijus ir Chi-kvadrato (χ^2) tikslusis kriterijus.

Priklausomybė tarp kintamųjų vertinta kaip statistiškai reikšminga, kai kriterijų abipusė p reikšmė buvo <0,05, o statistinių testų galia $\beta = 0,95$. Atitinkamų (nepriklausomų) rodiklių įtakai išvestiniams (priklausomiems) rodikliams įvertinti sudaryti regresijos lygtimis grįsti modeliai. Duomenys netenkinio tiesinei regresijai reikalingų sąlygų, todėl atitinkamų rodiklių įtaka išvestiniam rodikliui vertinta naudojant medianos regresiją. Modeliuota ne

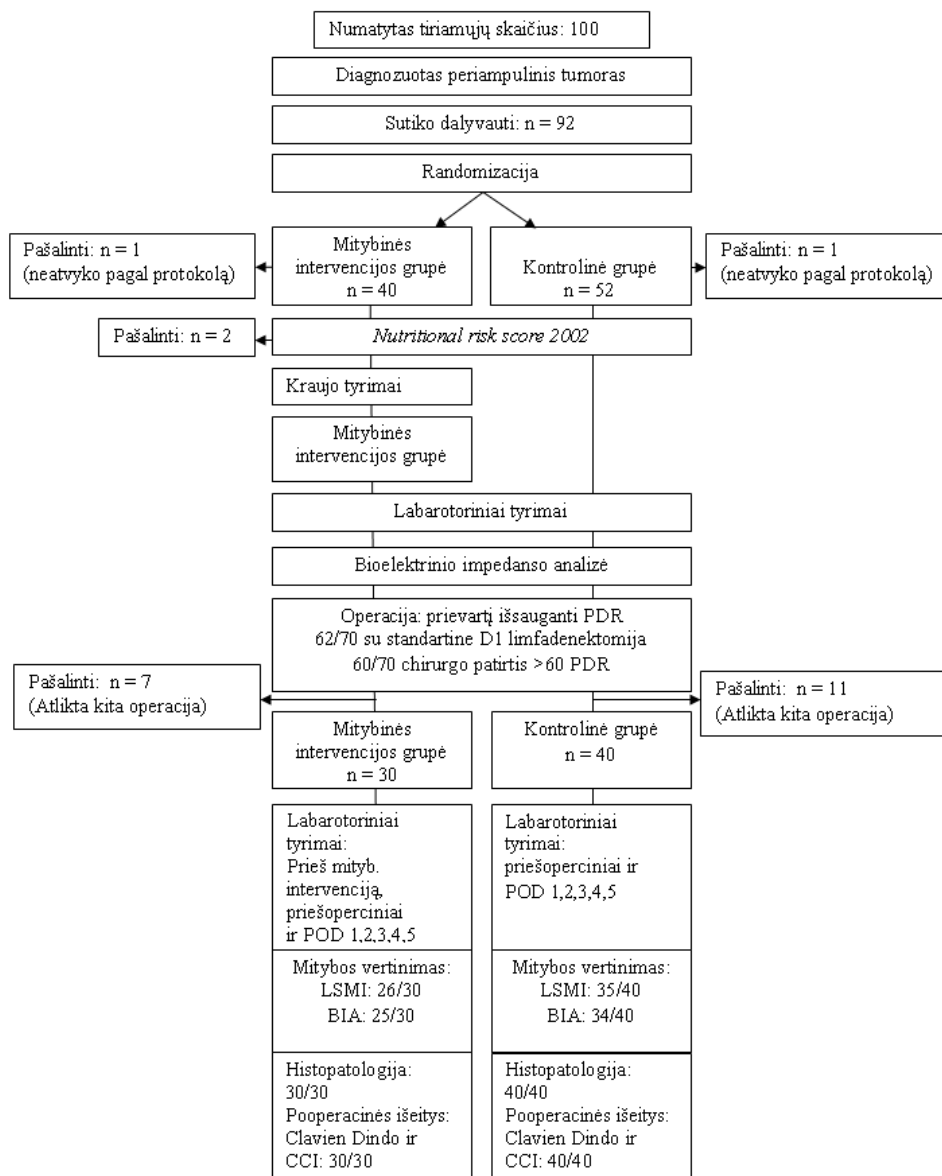
priklausomo kintamojo vidutinė reikšmė pasirinktų nepriklausomų kintamųjų atžvilgiu, bet medianos reikšmė. Turimi duomenys netenkina ir medianos regresijai keliamų reikalavimų (duomenys turėjo gana didelių išskirčių). Vis dėlto heteroskedastiškumas medianos regresijai neturi didelės įtakos ir iš visų naudotinių šiems duomenims regresijų tipų tinkamiausia ir tiksliausiai išryškinanti atitinkamas priklausomybes buvo medianos regresija. Medianos regresijai naudoti skirtingi skaičiavimo metodai: „br“, tinkamiausias didelėms imtims, „fn“ ir „pfn“, tinkamiausi turint daug vertinamų kintamųjų (plačiam tyrimui). Naudoti visi trys metodai ir visais atvejais gauti tokie patys rezultatai.

Sudaryti pooperacinių išeičių (Išsamus komplikacijų indeksas CCI), pooperacinių uždegiminių rodiklių (interleukino 6 ir C-reaktyvaus baltymo) priklausomybės nuo mitybinių ir medžiagų apykaitos rodiklių (plazmos aminorūgščių koncentracijų) bei bendras mitybinių ir medžiagų apykaitos rodiklių regresijos modeliai.

4. TYRIMO REZULTATAI

4.1. Tyrimo eiga

Bendroji tyrimo eiga pagal CONSORT kriterijus [Boutron, 2017] pateikta 4.1 paveiksle.



4.1 pav. Tyrimo eiga

Tinkamumo kriterijus tyrimui atitiko 92 pacientai. Pagal protokolą šie pacientai buvo randomizuoti į dvi grupes: mitybinės intervencijos grupę (taikyta intervencija skiriant mitybinius papildus su imunomoduliuojančiais komponentais, n = 40) ir kontrolinę grupę (n = 52). Keturi pacientai pasitraukė iš tyrimo iki operacijos, 18 pacientų buvo pašalinti iš tyrimo po operacijos dėl pasikeitusio operacijos pobūdžio ir (ar) apimties (šiems pacientams atliktos ne pankreatoduodeninės rezekcijos, o kitokios operacijos: 11 pacientų atlikta tulžies lataukų apeinamųjų jungčių ir gastrojejunostomijos operacija Buchlerio metodu, 4 pacientams – atitinkamai pankreatektomija, naviko enukleacija, kasos segmentinė rezekcija ir kasos distalinė rezekcija).

Galutinė naviko diagnozė ir stadija nustatyta vertinant klinikinius, radiologinius ir operacinės medžiagos patohistologinio tyrimo duomenis. Nustatytos galutinės diagnozės: kasos duktalinė adenokarcinoma (PDAC; n = 39), periampulinės srities vėžys (n = 11), kiti kasos navikai (n = 12), lėtinis pankreatitas (n = 8). Kitų kasos navikų kategoriją sudarė: neuroendokrininiai kasos navikai (n = 5), intraduktalinis papildinis mucininis navikas (n = 2), pseudopapilinė solidinė neoplazija (n = 1), mucininė kasos adenokarcinoma (n = 1), acininių kasos ląstelių vėžys (n = 1), inkstų ląstelių karcinomos metastazės (n = 1), kasos mikrocistinė adenoma (n = 1).

Atliekant tolesnę rezultatų analizę ir vertinant įvairius kasos patogenezės bei medicininių intervencijų aspektus, pagrindinės lygintos pacientų grupės buvo:

- PDAC grupė (n = 39) ir kitų kasos navikų grupė (n = 31),
- mitybinės intervencijos grupė (n = 30) ir kontrolinė grupė (n = 40).

4.2. Pagrindinės tiriamųjų charakteristikos

Prieš operaciją surinkta daugiau kaip 30 klinikinių, mitybinės būklės ir SUA rodiklių. Palyginus šiuos mitybinės intervencijos ir kontrolinės grupės priešoperacinius rodiklius, statistiškai reikšmingų skirtumų nenustatyta (žr. 4.1 lentelę). Mitybinės intervencijos grupėje fiksuota kiek daugiau tiriamųjų, kuriems nustatytas mitybos nepakankamumas, tačiau skirtumas statistiškai nereikšmingas. Sarkopenija dažniau nustatyta kontrolinėje grupėje, tačiau skirtumas taip pat statistiškai nereikšmingas.

Lyginant demografinius rodiklius PDAC ir kitų kasos navikų grupėse, statistiškai reikšmingų skirtumų nenustatyta (žr. 4.2 lentelę). PDAC grupėje nustatytas statistiškai reikšmingai didesnis skaičius tiriamųjų, kuriems fiksuoti padidėję SUA rodikliai prieš operaciją. Taip pat PDAC grupėje fiksuota daugiau tiriamųjų, kuriems nustatyta kacheksija ir sarkopenija, tačiau šie duomenys nesiekia statistinio reikšmingumo lygmens.

4.1 lentelė. Tiriamųjų priešoperaciniai demografiniai, klinikiniai, mitybinės būklės, sisteminio uždegiminio atsako rodiklių duomenys (mitybinės intervencijos ir kontrolinė grupės)

Rodikliai		Grupė			Kruskalo-Wallisio testas
		Mitybinės intervencijos n = 30	Kontrolinė n = 40	Bendrieji duomenys n = 70	
Amžius (metai)	Vidurkis (SD)	62,60 (10,49)	63,03 (8,68)	62,84 (9,43)	p = 0,962
	Mediana (MAD)	61,50 (88,21)	61,50 (88,21)	61,50 (88,21)	
	[Q1; Q3]	[57,25; 69,50]	[57,00; 69,00]	[57,00; 69,00]	
	[Min, Max]	[42,00; 80,00]	[45,00; 80,00]	[42,00; 80,00]	
Kūno masės indeksas (kg/m ²)	Vidurkis (SD)	26,79 (5,57)	26,94 (4,18)	26,88 (4,79)	p = 0,891
	Mediana (MAD)	27,15 (5,34)	26,45 (3,93)	26,55 (4,30)	
	[Q1; Q3]	[22,33; 30,35]	[24,28; 29,40]	[23,63; 29,40]	
	[Min, Max]	[16,05; 38,40]	[18,40; 39,40]	[16,05; 39,40]	
Svorio netekimas (kg)	Vidurkis (SD)	5,28 (6,77)	5,58 (7,33)	5,45 (7,04)	p = 0,914
	Mediana (MAD)	0,00 (0,00)	1,63 (2,42)	0,00 (0,00)	
	[Q1; Q3]	[0,00; 10,87]	[0,00; 10,79]	[0,00; 10,84]	
	[Min, Max]	[0,00; 20,31]	[0,00; 28,92]	[0,00; 28,92]	
Manno-Whitney U testas					
Lytis (Vyrai)	N (%)	17 (56,70)	20 (50,00)	37 (52,90)	p = 0,583
Mitybos nepakankamumas	N (%)	10 (33,30)	9 (22,50)	19 (27,10)	p = 0,318
Kacheksija	N (%)	8 (26,66)	7 (17,50)	15 (21,43)	p = 0,835
Sarkopenija	N (%)	4 (14,30)	8 (20,50)	12 (17,90)	p = 0,515
Diagnozė PDAC	N (%)	17 (56,70)	22 (55,00)	39 (55,70)	p = 0,890
Priešoperacinis sisteminis uždegimas*	N (%)	15 (55,60)	18 (60,00)	33 (57,90)	p = 0,737

* Priešoperacinis sisteminis uždegimas: padidėjusi IL-6 ir (arba) TNF-alfa koncentracija serume.

4.2 lentelė. Tiriamųjų priešoperaciniai kategoriniai demografiniai, klinikiniai, mitybinės būklės ir sisteminio uždegiminio atsako rodiklių duomenys (PDAC ir kitų kasos navikų grupės)

	Rodikliai	Diagnozė			Kruskalo-Wallisio testas
		PDAC n = 39	Kiti navikai n = 31	Bendrieji duomenys n = 70	
Amžius (metai)	Vidurkis (SD)	63,62 (9,05)	61,80 (9,96)	62,84 (9,43)	p = 0,076
	Mediana (MAD)	61,00 (9,64)	62,00 (9,64)	61,50 (9,64)	
	[Q1; Q3]	[58,00; 70,00]	[55,00; 68,00]	[57,00; 69,00]	
	[Min, Max]	[42,00; 80,00]	[43,00; 80,00]	[42,00; 80,00]	
Kūno masės indeksas (kg/m ²)	Vidurkis (SD)	27,16 (3,89)	26,52 (5,78)	26,88 (4,79)	p = 0,930
	Mediana (MAD)	26,50 (3,85)	26,60 (6,23)	26,55 (4,30)	
	[Q1; Q3]	[24,40; 29,10]	[22,04; 30,50]	[23,60; 29,40]	
	[Min, Max]	[19,90; 38,40]	[16,05; 39,40]	[16,05; 39,40]	
Svorio netekimas (kg)	Vidurkis (SD)	5,37 (6,28)	5,55 (8,01)	5,45 (7,04)	p = 0,293
	Mediana (MAD)	3,66 (5,43)	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	
	[Q1; Q3]	[0,00; 10,14]	[0,00; 11,11]	[0,00; 10,76]	
	[Min, Max]	[0,00; 22,00]	[0,00; 28,92]	[0,00; 28,92]	
Manno-Whitney U testas					
Lytis (Vyrai)	N (%)	21 (53,80)	16 (51,60)	37 (52,90)	p = 0,854
Mitybos nepakankamumas	N (%)	8 (20,50)	11 (35,50)	19 (27,10)	p = 0,164
Kacheksija	N (%)	9 (23,08)	6 (19,36)	15 (21,43)	p = 0,371
Sarkopenija	N (%)	8 (20,50)	4 (14,30)	12 (17,90)	p = 0,515
Priešoperacinis sisteminis uždegimas*	N (%)	25 (67,60)	8 (40,00)	33 (57,90)	p = 0,046

* Priešoperacinis sisteminis uždegimas (padidėjusi IL-6 ir (arba) TNF-alfa koncentracija serume).

4.3. Mitybinės būklės vertinimo rezultatai

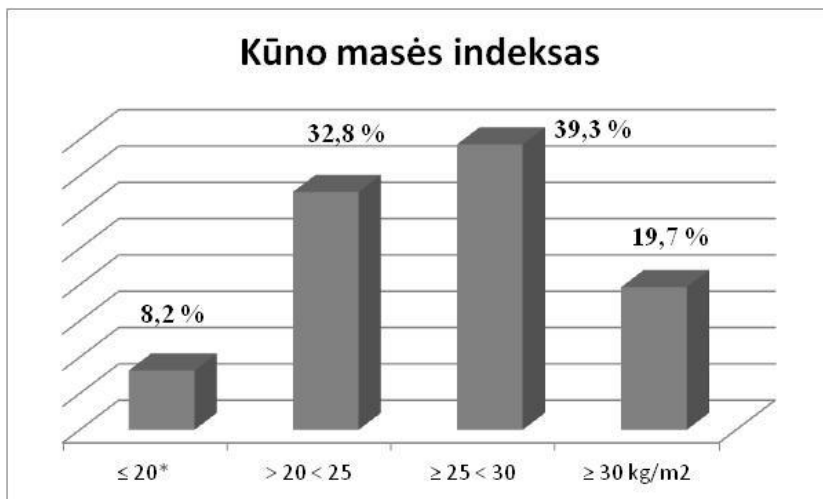
Tiriamiesiems pagal protokolą atliktas mitybos nepakankamumo rizikos vertinimas ir išsamus mitybinės būklės ištyrimas. Padidėjusi mitybos nepakankamumo rizika (NRS 2002 ≥ 3 balai) nustatyta 15 pacientų (22,4 proc.

pacientų) (žr. 4.3 lentelę). Mitybos nepakankamumas nustatytas 19 pacientų (27,10 proc. visų pacientų).

4.3 lentelė. Mitybos nepakankamumo rizikos vertinimo rezultatai (NRS 2002)

Kūno masės indeksas	N	Procentas
<20* kg/m ²	10	14,3 %
>20*->30 kg/m ²	43	61,4 %
≥30 kg/m ²	17	24,3 %
Svorio netekimas	N	Procentas
0 %	36	51,4 %
<5 %	7	10,0 %
>5 % (>10 %)	27 (22)	38,6 % (31,4 %)
Sumažėjęs suvartojamo maisto kiekis	13	18,6 %
Serga sunkia gretutine liga	8	11,4 %
Amžius ≥70 metų	17	24,3 %
Nutritional risk screening 2002 (NRS 2002)	N	Procentas
0 balų	26	37,1 %
1 balas	16	22,9 %
2 balai	11	15,7 %
≥3 balai	17	24,3 %
Bendrieji duomenys	70	100,0 %

Didžiosios dalies tiriamųjų KMI atitiko normalaus svorio ar antsvorio kategorijas (61,4 %, n = 43, KMI ribos 22,1–29,9 kg/m²), 14,3 proc. (n = 10) pacientų kūno svoris buvo nepakankamas (KMI <20 kg/m², kai amžius <70 metų, KMI <22 kg/m², kai amžius ≥70 metų), 24,3 proc. (n = 17) pacientų buvo nutukę (KMI ≥30 kg/m²). Iš viso turinčiųjų atsvarį ir nutukusių pacientų buvo 62,9 proc. (n = 44) (KMI – daugiau negu 25 kg/m²) (žr. 4.2 pav.).



* Nepakankama kūno masė: KMI <20 kg/m², kai amžius mažiau negu 70 m., KMI <22 kg/m², kai amžius daugiau negu 70 m.

4.2 pav. Kūno masės indekso vertinimo rezultatai

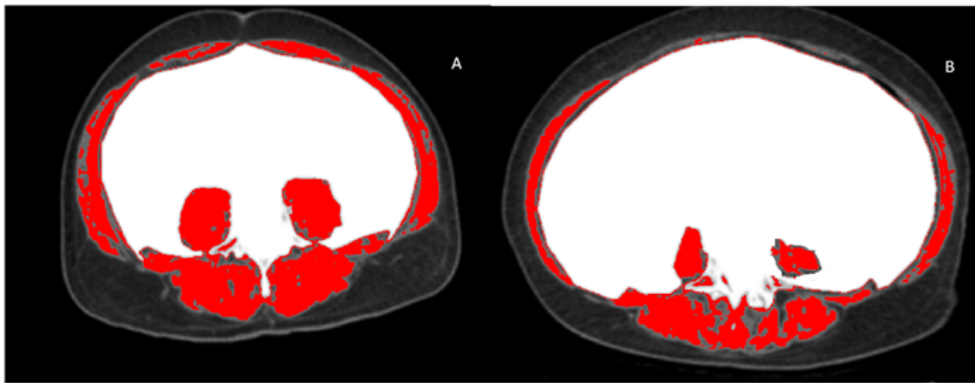
Beveik pusė visų pacientų nurodė netekę svorio. Šis požymis nustatytas visų KMI kategorijų tiriamiesiems: 13 pacientų (18,8 %) nurodė netekę mažiau negu 5 proc. kūno masės, 21 pacientas (30,4 %) neteko ≥ 5 proc. kūno masės per tris mėnesius. Apskritai, net 49,2 proc. pacientų nurodė reikšmingai netekę svorio. Panašus procentas pacientų, kuriems diagnozuota kacheksija (n = 29, 41,40 %). Svorio netekimas ir kacheksija nebūtinai buvo susiję su subjektyviais mitybos nepakankamumo rizikos rodikliais: anoreksiją nurodė 10 pacientų (15,4 %), mažesni maisto suvartojimą – 13 pacientų (20 %).

Kūno sandara vertinta keliais metodais, įskaitant juosmens skeleto raumenų indekso (LSMI) nustatymą KT būdu (žr. 4.4 lentelę ir 4.3 pav.) ir bioelektrinio impedanso analizę (žr. 4.4 lentelę). Informatyvūs LSMI rodiklio duomenys gauti ištyrus 61 pacientą (iš 70 pacientų); 9 pacientų duomenys neįtraukti, nes KT buvo artefaktų, apsunkinančių vertinimą (artefaktai ypač būdingi pacientams, kuriems nustatytas nutukimas). Sumažėjęs LSMI nustatytas 52,5 proc. tirtų pacientų (n = 32). Išskyrus PDAC ir kitų navikų grupes, LSMI rodiklio skirtumų tarp grupių nebuvo: PDAC grupėje LSMI rodiklis mažiau normos ribų buvo 52,6 % (n = 20) pacientų, o kitų kasos navikų grupėje – 52,2 proc. Vertinant pagal lytį, vyresnio amžiaus moterų LSMI rodiklis buvo statistiškai reikšmingai mažesnis (p = 0,001), vyrų duomenų reikšmingų skirtumų, atsižvelgiant į amžių, neužfiksuota. Tiriamųjų, kuriems nustatytas sumažėjęs LSMI rodiklis, kūno masės indeksas buvo žemesnis, tačiau nesiekė statistinio reikšmingumo lygmens (vyrų p = 0,247, moterų p = 0,073).

4.4 lentelė. LSMI rodiklio sąsajos su amžiumi ir mitybinės būklės rodikliais vyrų ir moterų grupėse

LSMI	Mitybinės intervencijos grupė						Kontrolinė grupė						
	Moterys			Vyrai			Moterys			Vyrai			
	Normalus	Sumažėjęs	Bendrieji duomenys	Normalus	Sumažėjęs	Bendrieji duomenys	Normalus	Sumažėjęs	Bendrieji duomenys	Normalus	Sumažėjęs	Bendrieji duomenys	
N	4	7	11	6	9	15	10	7	17	9	9	18	
Amžius (metai)	Vidurkis	57,00	72,86	67,09	60,83	60,11	60,40	58,90	70,57	63,71	62,89	62,44	62,67
	SD	10,23	7,63	11,41	7,05	10,74	9,16	8,50	8,26	10,07	7,27	9,14	8,01
	Mediana	59,50	74,00	68,00	60,00	58,00	60,00	58,00	73,00	65,00	61,00	62,00	61,50
	Min	43,0	59,0	43,0	50,0	42,0	42,0	48,0	55,0	48,0	54,0	45,0	45,0
	Max	66,0	80,0	80,0	70,0	76,0	76,0	76,0	80,0	80,0	77,0	74,0	77,0
KMI kg/m ²	Vidurkis	29,46	26,36	27,49	27,08	25,04	25,86	26,99	25,17	26,24	27,24	25,72	26,48
	SD	4,52	2,83	3,66	5,56	6,37	5,94	3,78	2,81	3,44	5,00	3,82	4,39
	Mediana	29,90	25,90	27,70	27,85	23,20	23,70	26,35	23,90	26,30	26,40	26,30	26,35
	Min	23,6	22,0	22,0	19,9	18,9	18,9	18,4	21,4	18,4	23,1	19,9	19,9
	Max	34,5	30,4	34,5	34,9	38,4	38,4	31,2	28,2	31,2	39,4	32,4	39,4
Svorio netekimas kg	Vidurkis	3,93	4,66	4,40	4,00	6,89	5,73	3,17	4,79	3,84	7,92	8,38	8,15
	SD	7,86	5,82	6,24	6,58	7,05	6,78	4,86	6,11	5,29	8,52	9,60	8,81
	Mediana	0,00	0,00	0,00	0,83	7,24	1,66	0,00	0,00	0,00	5,71	4,90	5,31
	Min	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Max	15,7	11,1	15,7	16,7	16,9	16,9	12,8	13,7	13,7	22,0	28,9	28,9
LSMI cm ² /m ²	Vidurkis	36,37	24,74	28,97	54,67	37,36	44,28	40,68	25,25	34,33	52,02	34,23	43,13
	SD	3,11	6,68	8,01	20,52	3,09	15,26	8,66	5,87	10,79	6,76	7,59	11,51
	Mediana	35,73	25,33	28,07	47,43	38,05	39,62	38,67	26,34	35,49	51,86	37,48	41,63
	Min	33,4	17,2	17,2	43,2	30,1	30,1	34,7	14,6	14,6	41,8	17,1	17,1
	Max	40,6	36,7	40,6	96,3	40,1	96,3	64,5	31,4	64,5	63,0	41,5	63,0
N	PDAC grupė						Kitų navikų grupė						
	Moterys			Vyrai			Moterys			Vyrai			
	7	10	17	11	10	21	7	4	11	4	8	12	
Amžius (metai)	Vidurkis	60,71	73,10	68,00	63,55	63,70	63,62	56,00	68,25	60,45	58,00	58,25	58,17
	SD	10,61	6,67	10,33	6,11	7,92	6,84	6,08	10,14	9,55	8,64	11,46	10,20
	Mediana	63,00	74,00	69,00	61,00	65,00	62,00	57,00	70,00	58,00	56,00	57,50	57,50
	Min	43,0	59,0	43,0	57,0	51,0	51,0	48,0	55,0	48,0	50,0	42,0	42,0
	Max	76,0	80,0	80,0	77,0	76,0	77,0	66,0	78,0	78,0	70,0	74,0	74,0

KMI kg/m ²	Vidurkis	28,86	26,27	27,34	26,41	27,60	26,98	26,53	24,52	25,80	29,30	22,60	24,83
	SD	3,03	2,84	3,12	4,06	5,22	4,57	4,71	2,53	4,03	7,43	3,53	5,82
	Mediana	29,00	26,80	27,70	26,40	26,40	26,40	26,20	24,00	25,00	28,00	21,70	22,50
	Min	26,0	21,4	21,4	19,9	20,7	19,9	18,4	22,0	18,4	21,8	18,9	18,9
	Max	34,5	30,4	34,5	34,9	38,4	38,4	31,2	28,0	31,2	39,4	28,7	39,4
Svorio netekimas kg	Vidurkis	2,18	4,16	3,34	8,66	5,37	7,09	4,60	6,16	5,17	0,00	10,47	6,98
	SD	4,14	5,38	4,87	7,95	5,73	7,02	6,79	7,20	6,62	0,00	10,24	9,66
	Mediana	0,00	0,00	0,00	5,71	4,08	5,66	0,00	5,47	0,00	0,00	11,48	0,00
	Min	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Max	10,8	11,1	11,1	22,0	14,9	22,0	15,7	13,7	15,7	0,0	28,9	28,9
LSMI cm ² /m ²	Vidurkis	37,91	25,72	30,74	48,58	33,57	41,43	40,99	23,18	34,51	65,47	38,57	47,54
	SD	2,54	5,79	7,72	4,51	7,02	9,56	10,69	7,20	12,84	22,02	1,95	17,61
	Mediana	36,82	25,84	31,39	48,09	35,59	41,75	38,82	24,00	34,67	60,62	38,82	39,87
	Min	34,8	17,2	17,2	41,8	17,1	17,1	33,4	14,6	14,6	44,4	36,0	36,0
	Max	42,4	36,7	42,4	57,5	40,1	57,5	64,5	30,1	64,5	96,3	41,5	96,3



	Lytis	Kūno masės indeksas	Juosmens skeleto raumenų indeksas	Fazės kampas	Liesosios kūno masės indeksas
Tiriamasis A	vyras	26,6 kg/m ²	47,05 cm ² /m ²	5,74	20,06 kg/m ²
Tiriamasis B	moteris	27,7 kg/m ²	26,64 cm ² /m ²	6,42	21,0 kg/m ²

4.3 pav. Dviejų tiriamųjų juosmens skeleto raumenų indekso (LSMI) nustatymas KT būdu ir palyginimas su kūno masės indeksu ir bioelektrinio impedanso analizės būdu nustatytais rodikliais (fazės kampas ir liesosios kūno masės indeksas) (dviems panašaus KMI (26,6 ir 27,7 kg/m²) pacientams nustatyti smarkiai besiskiriantys LSMI rodikliai (47 ir 26,6 cm²/m²)

Informatyvūs BIA rezultatai gauti ištyrus 59 pacientus (iš 70 pacientų). Atlikus bioelektrinio impedanso analizę (BIA), sumažėjęs fazės kampas nustatytas 39 proc. pacientų (n = 23), sumažėjęs liesosios kūno masės indeksas (FFMI) – tik 3,45 proc.

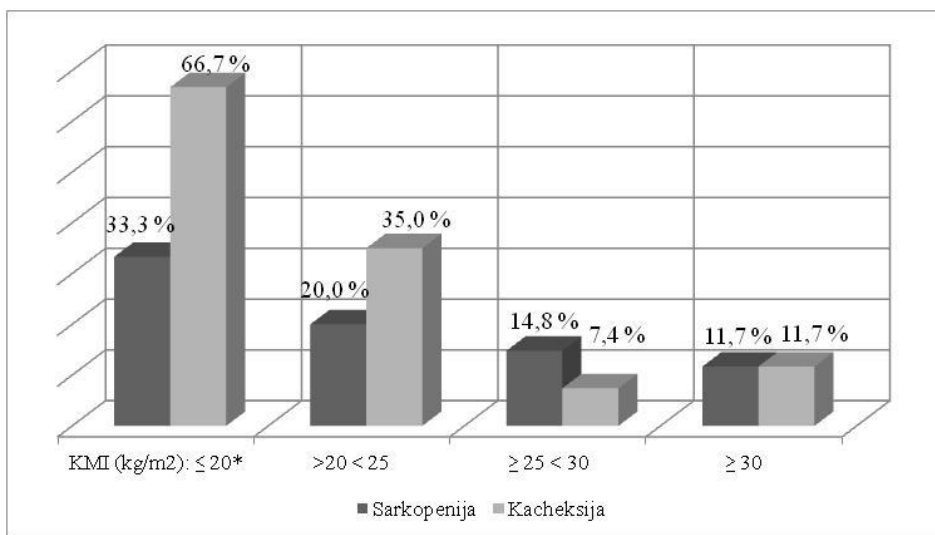
pacientų (n = 2). 8,62 proc. pacientų nustatytas sumažėjęs skeleto raumenų masės (svorio) rodiklis (n = 5) (žr. 4.5 lentelę). Statistiškai reikšmingo skirtumo tarp grupių nenustatyta.

4.5 lentelė. Bioimpedanso analizės rezultatai (mitybinės intervencijos ir kontrolinė grupės; PDAC ir kitų kasos navikų grupės)

		Mitybinės intervencijos grupė		Kontrolinė grupė	
		Moterys N	Vyrai N	Moterys N	Vyrai N
Fazės kampas	Vidurkis (SD)	6,00 (0,93)	5,92 (0,62)	5,29 (1,08)	5,85 (0,95)
	Mediana	6,28	5,74	5,47	5,78
	[Min; Max]	[4,5; 7,7]	[4,9; 7,0]	[2,2; 6,9]	[4,6; 8,4]
Liesosios kūno masės indeksas kg/m ²	Vidurkis (SD)	18,50 (1,42)	20,27 (2,70)	18,47 (1,37)	21,01 (2,37)
	Mediana	18,81	19,47	18,49	20,72
	[Min; Max]	[16,4; 21,0]	[15,4; 24,3]	[16,4; 20,7]	[15,4; 25,1]
Skeleto raumenų masė kg	Vidurkis (SD)	26,81 (4,11)	34,80 (5,79)	26,06 (2,91)	36,26 (4,47)
	Mediana	27,50	33,10	25,80	35,40
	[Min; Max]	[20,0; 34,2]	[27,0; 44,8]	[21,6; 31,2]	[25,7; 44,0]
Skeleto raumenų masė (svoris) kg/kg	Vidurkis (SD)	37,12 (3,40)	44,77 (5,51)	37,59 (4,29)	43,95 (5,97)
	Mediana	36,66	46,00	37,43	43,64
	[Min; Max]	[31,1; 42,8]	[33,2; 53,2]	[32,6; 48,8]	[33,4; 53,7]
		PDAC grupė		Kitų navikų grupė	
N		Moterys 16	Vyrai 19	Moterys 13	Vyrai 11
Fazės kampas	Vidurkis (SD)	5,35 (1,27)	5,78 (0,89)	5,83 (0,70)	6,05 (0,62)
	Mediana	5,39	5,64	5,56	6,30
	[Min; Max]	[2,2; 7,7]	[4,7; 8,4]	[4,5; 6,9]	[4,6; 6,9]
Liesosios kūno masės indeksas kg/m ²	Vidurkis (SD)	18,55 (1,12)	20,98 (1,88)	18,40 (1,65)	20,18 (3,34)
	Mediana	18,22	20,71	18,99	20,71
	[Min; Max]	[17,1; 21,0]	[18,0; 24,3]	[16,4; 20,7]	[15,4; 25,1]

Skeleto raumenų masė kg	Vidurkis (SD)	26,30 (6,35)	36,80 (4,84)	26,32 (3,30)	33,65 (5,01)
	Mediana	25,75	36,75	27,50	33,90
	[Min; Max]	[21,6; 34,2]	[29,5; 44,8]	[20,0; 31,2]	[25,7; 42,7]
Skeleto raumenų masė (svoris) kg/kg	Vidurkis (SD)	37,60 (3,49)	44,26 (6,29)	37,18 (4,53)	44,41 (4,82)
	Mediana	37,22	45,50	36,66	44,10
	[Min; Max]	[31,1; 42,8]	[33,2; 53,7]	[32,6; 48,8]	[35,6; 50,7]

Sarkopenija diagnozuota 17,9 proc. visų pacientų (n = 12). Subjektyvų skeleto raumenų funkcijos sutrikimo rodiklį – nuovargį – nurodė tik 6,2 proc. pacientų (n = 4). Svarbu tai, kad kacheksija dažniau fiksuota pacientams, kuriems nustatytas sumažėjęs KMI, o sarkopenija pasiskirstė per visas KMI kategorijas. 11,7 proc. nutukusių pacientų nustatyta sarkopenija (sarkopeninis nutukimas) (žr. 4.4 pav.). Pažymėtina, kad dviejų pacientų, kurių KMI beveik vienodas, skeleto raumenų masės rodikliai gali būti labai skirtingi (žr. 4.3 pav.) ir, atvirkščiai, dviejų pacientų, kurių skeleto raumenų masės rodikliai labai panašūs, KMI gali smarkiai skirtis.



4.4 pav. Sarkopenijos ir kacheksijos pasiskirstymas pagal KMI kategorijas

Išskyrus PDAC ir kitų navikų kategorijas pagal lytį, nustatyta, kad sarkopenija su amžiumi labiau susijusi moterų, o ne vyrų grupėje. Abiejų lyčių pacientams LSMI rodiklis nebuvo susijęs nei su KMI kategorijomis, nei su kūno svoriu.

Palyginti skirtingų lyčių tiriamųjų mitybinių sutrikimų dažniai (žr. 4.6 lentelę): mitybinių sutrikimų dažniau nustatyta vyriškosios lyties pacientams, tačiau statistinio reikšmingumo lygmenį pasiekė tik fazės kampo sumažėjimas (nustatytas 20,7 proc. moterų ir 56,7 proc. vyrų, **p = 0,044**).

4.6 lentelė. Skirtingų lyčių pacientų mitybinių sutrikimų dažniai

	Lytis			Kolmogo- rovo- Smirnov	Asymp. Sig. (2-tailed)
	Moterys	Vyrai	Bendrieji duomenys	Z reikšmė	p reikšmė
Sarkopenija <i>N</i> (%)	5 (15,2 %)	7 (18,9 %)	12 (17,1 %)	0,257	p = 1,000
Kacheksija <i>N</i> (%)	6 (18,2 %)	9 (24,3 %)	15 (21,4 %)	0,157	p = 1,000
Sumažėjęs LSMI <i>N</i> (%)	14 (50,0 %)	18 (54,5 %)	32 (52,5 %)	0,177	p = 1,000
Sumažėjęs fazės kampas <i>N</i> (%)	6 (20,7 %)	17 (56,7 %)	23 (39,0 %)	1,382	p = 0,044

Įvairių mitybinių rodiklių ir mitybinių sutrikimų sąsajos išsamiai nagrinėtos atlikus faktorinę analizę; sugeneruoti šeši modeliai (žr. 4.7 lentelę). Pirmajame modelyje nustatytos stiprios ir vidutinio stiprumo priklausomybės tarp kacheksijos ir didelės mitybos nepakankamumo rizikos (DNMR), svorio netekimo, NRS 2002, liesosios kūno masės indekso, kitų sutrikimų, nuovargio. Antrajame modelyje nustatytos stiprios ir vidutinio stiprumo priklausomybės tarp sarkopenijos ir juosmens skeleto raumenų indekso, fazės kampo, kacheksijos, anoreksijos, priešoperacinio SUA ir kitų sutrikimų. Šios kintamųjų grupės panaudotos sudarant regresijos lygtis išeitims vertinti.

4.7 lentelė. Sąsajos tarp mitybinės būklės rodiklių ir mitybinių sutrikimų (faktorinė analizė)

	Modelio komponentai					
	1 Kacheksijos	2 Sarkopenijos	3 KMI	4 SSMK	5 LSMI	6 SRM
Didelė mitybos nepakankamumo rizika (DNMR)	0,879	0,057	-0,039	-0,028	0,140	-0,047
Svorio netekimas*	0,767	-0,016	-0,126	0,424	0,161	-0,065
<i>Nutritional risk screening 2002*</i>	0,757	0,135	0,054	-0,138	-0,132	0,141

Svorio netekimas	0,720	-0,028	-0,128	0,367	0,371	0,022
Kacheksija*	0,590	0,507	-0,120	0,124	0,216	-0,043
Juosmens skeleto raumenų indeksas*(LSMI)	0,085	0,821	-0,090	-0,113	0,101	0,042
Fazės kampas*	-0,059	0,744	-0,145	0,281	0,046	-0,104
Sarkopenija*	0,271	0,744	0,246	0,029	-0,089	0,210
Skeleto raumenų masė (svoris)*	-0,135	0,196	0,827	0,214	0,052	-0,189
Kūno masės indeksas*	-0,150	-0,202	0,800	-0,169	-0,276	-0,130
Sumažėjęs suvartojamo maisto kiekis (SSMK)	0,279	0,091	0,128	0,698	0,027	0,009
Anoreksija*	-0,195	0,308	-0,481	0,517	-0,293	-0,054
Liesosios kūno masės indeksas*	0,288	0,273	-0,107	0,025	0,794	0,046
Priešoperacinis sisteminis uždegimas	-0,149	0,426	-0,442	-0,025	-0,480	0,005
Kiti sutrikimai*	0,356	0,385	0,149	0,161	-0,422	0,364
Skeleto raumenų masė (SRM)	-0,105	-0,177	0,195	0,186	0,033	-0,847
Nuovargis*	-0,229	-0,222	-0,142	0,436	0,114	0,656

* Nominalieji dvynariai kintamieji.

Kiti sutrikimai – sunkūs gretutiniai susirgimai ir būklės, susijusios su mitybos nepakankamumu (įvairaus laipsnio širdies nepakankamumas, ritmo sutrikimai ir kt.).

4.4. Citokinių tyrimo rezultatai

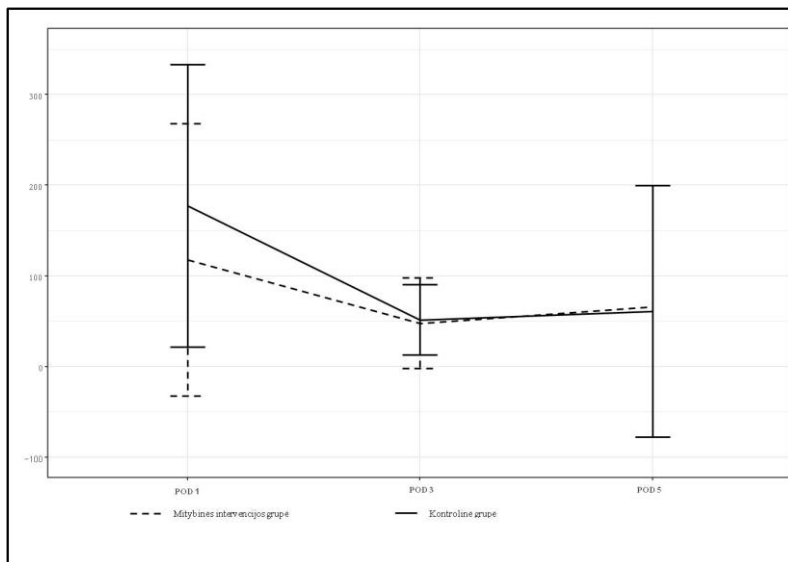
Sisteminio uždegiminio atsako rodikliai tirti prieš operaciją (žr. 4.1 ir 4.2 lenteles) ir penkias dienas po operacijos (žr. 4.8, 4.9, 4.10 ir 4.11 lenteles). Tiriant PDAC ir kitų kasos navikų grupes, padidėjusi IL-6 koncentracija serume (n. r. <5,9 ng/l) statistiškai reikšmingai dažniau nustatyta PDAC grupėje (žr. 4.12 lentelę). IL-6 ir C-reaktyvaus baltymo (CRB) koncentracijų serume dinamika per pirmąsias penkias pooperacines dienas pavaizduota 4.5, 4.6, 4.7 ir 4.8 paveiksluose: IL-6 koncentracijos pikas pasiektas pirmąją dieną po operacijos, o CRB koncentracijų pikas – trečiąją dieną po operacijos. Lyginant mitybinės intervencijos ir kontrolinę grupes, jokių reikšmingų priešoperacinių ir pooperacinių SUA rodiklių skirtumų nenustatyta (žr. 4.1 ir 4.8 lenteles). Reikšmingų skirtumų

nenustatyta ir išskyrus mitybinių sutrikimų (sarkopenijos ir kacheksijos) grupes (žr. 4.13 lentelę).

Vertinant PDAC ir kitų navikų grupes, PDAC grupėje pirmą pooperacinę parą IL-6 koncentracija kraujo serume buvo statistiškai reikšmingai mažesnė (žr. 4.9 lentelę ir 4.6 pav.), CRB koncentracijos kraujo serume PDAC grupėje taip pat buvo statistiškai reikšmingai mažesnės antrą, trečią, ketvirtą ir penktą pooperacinę parą (žr. 4.11 lentelę ir 4.8 pav.).

4.8 lentelė. IL-6 koncentracijos serume (ng/l) per pirmąsias penkias pooperacines dienas (mitybinės intervencijos ir kontrolinė grupės)

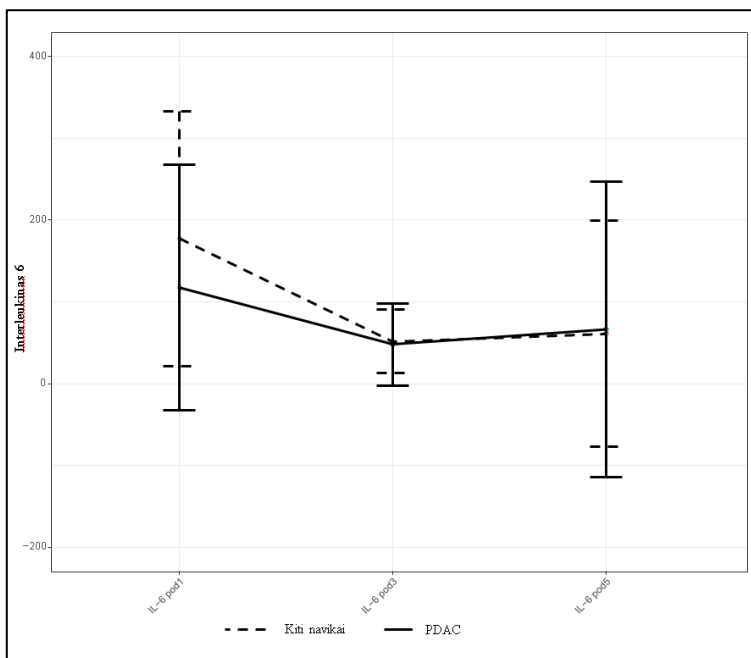
		Mitybinės intervencijos grupė	Kontrolinė grupė	Bendrieji duomenys	Kruskalo- Walliso testas
N		39	31	70	
POD 1	Vidurkis (SD)	117,70 (149,88)	177,33 (155,68)	139,39 (153,33)	p = 0,643
	Mediana (MAD)	60,10 (51,89)	137,00 (102,37)	88,30 (75,17)	
	[Q1; Q3]	[35,80; 111,00]	[67,90; 206,00]	[45,70; 151,00]	
	[Min; Max]	[4,56; 760,00]	[15,80; 666,00]	[4,56; 760,00]	
POD 3	Vidurkis (SD)	47,87 (50,16)	51,47 (38,84)	49,09 (46,27)	p = 0,386
	Mediana (MAD)	41,70 (28,47)	38,15 (31,43)	38,30 (29,50)	
	[Q1; Q3]	[21,40; 54,90]	[18,60; 67,60]	[21,40; 61,00]	
	[Min; Max]	[7,48; 292,00]	[13,70; 168,00]	[7,48; 292,00]	
POD 5	Vidurkis (SD)	66,13 (180,50)	61,04 (138,71)	64,34 (165,65)	p = 0,663
	Mediana (MAD)	17,80 (15,33)	26,90 (23,43)	21,30 (19,93)	
	[Q1; Q3]	[8,49; 37,70]	[11,10; 38,50]	[8,50; 38,50]	
	[Min; Max]	[3,34; 1 000,00]	[6,05; 626,00]	[3,34; 1 000,00]	



4.5 pav. IL-6 koncentracijos serume (ng/l) per pirmąsias penkias pooperacines dienas (vidurkiai ir standartiniai nuokrypiai) (mitybinės intervencijos ir kontrolinė grupės)

4.9 lentelė. IL-6 koncentracijos serume (ng/l) per pirmąsias penkias pooperacines dienas (PDAC ir kitų navikų grupės)

		PDAC grupė	Kitų navikų grupė	Bendrieji duomenys	Kruskalo-Wallisio testas
	N	39	31	70	
POD 1	Vidurkis (SD)	117,70 (149,88)	177,33 (155,68)	139,39 (153,33)	p = 0,026
	Mediana (MAD)	60,10 (51,89)	137,00 (102,37)	88,30 (75,17)	
	[Q1; Q3]	[35,80; 111,00]	[67,90; 206,00]	[45,70; 151,00]	
	[Min; Max]	[4,56; 760,00]	[15,80; 666,00]	[4,56; 760,00]	
POD 3	Vidurkis (SD)	47,87 (50,16)	51,47 (38,84)	49,09 (46,27)	p = 0,452
	Mediana (MAD)	41,70 (28,47)	38,15 (31,43)	38,30 (29,50)	
	[Q1; Q3]	[21,40; 54,90]	[18,60; 67,60]	[21,40; 61,00]	
	[Min; Max]	[7,48; 292,00]	[13,70; 168,00]	[7,48; 292,00]	
POD 5	Vidurkis (SD)	66,13 (180,50)	61,04 (138,71)	64,34 (165,65)	p = 0,342
	Mediana (MAD)	17,80 (15,33)	26,90 (23,43)	21,30 (19,93)	
	[Q1; Q3]	[8,49; 37,70]	[11,10; 38,50]	[8,50; 38,50]	
	[Min; Max]	[3,34; 1 000,00]	[6,05; 626,00]	[3,34; 1 000,00]	

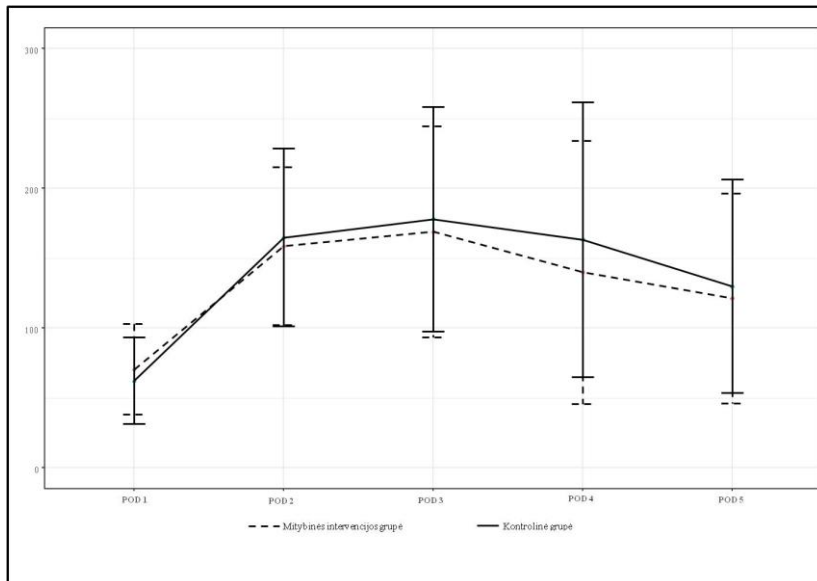


4.6 pav. IL-6 koncentracijos serume (ng/l) per pirmąsias penkias pooperacines dienas (vidurkiai ir standartiniai nuokrypiai) (PDAC ir kitų navikų grupėse)

4.10 lentelė. CRB koncentracijos serume (mg/l) per pirmąsias penkias pooperacines paras (mitybinės intervencijos ir kontrolinė grupės)

		Mitybinės intervencijos grupė	Kontrolinė grupė	Bendrieji duomenys	Kruskalo-Walliso testas
N		30	40	70	
POD 1	Vidurkis (SD)	70,48 (32,46)	62,21 (30,96)	65,61 (31,53)	p = 0,485
	Mediana (MAD)	70,15 (41,14)	55,85 (20,16)	59,40 (33,95)	
	[Q1; Q3]	[36,90; 92,20]	[45,00; 71,40]	[43,90; 92,00]	
	[Min; Max]	[20,40; 122,00]	[3,85; 136,60]	[3,85; 136,60]	
POD 2	Vidurkis (SD)	158,63 (56,42)	164,90 (63,70)	162,15 (60,17)	p = 0,754
	Mediana (MAD)	157,60 (44,03)	150,60 (59,45)	153,90 (49,52)	
	[Q1; Q3]	[126,99; 187,30]	[127,30; 199,83]	[127,30; 197,40]	
	[Min; Max]	[44,20; 288,70]	[9,70; 301,10]	[9,70; 301,10]	

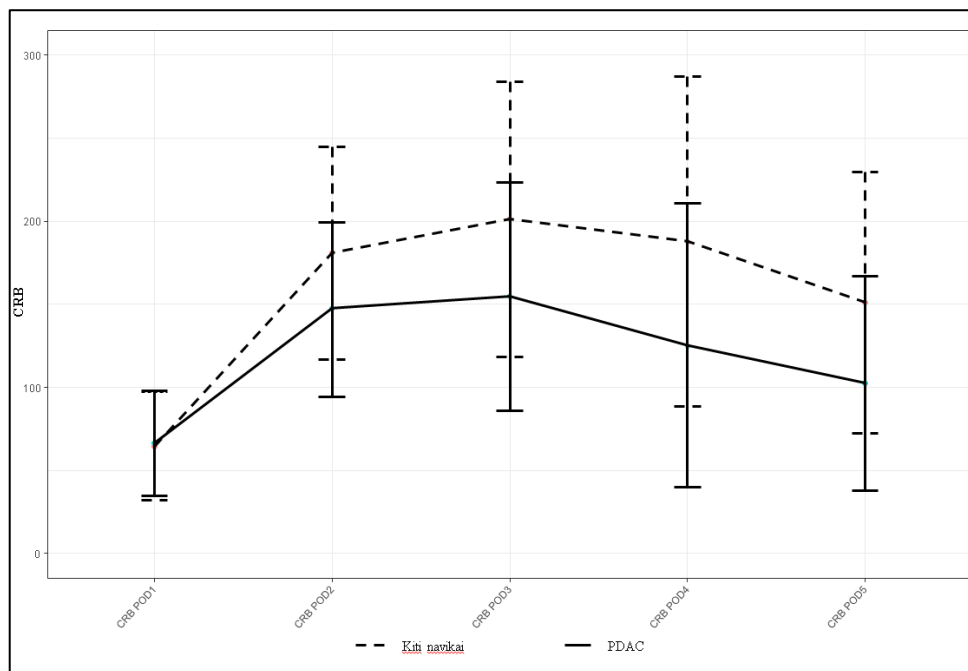
POD 3	Vidurkis (SD)	168,95 (75,43)	178,11 (80,35)	174,83 (78,01)	p = 1,00
	Mediana (MAD)	167,00 (48,78)	164,60 (59,23)	165,90 (56,78)	
	[Q1; Q3]	[134,30; 199,90]	[121,70; 210,80]	[127,60; 210,80]	
	[Min; Max]	[22,60; 306,10]	[50,90; 432,50]	[22,60; 432,50]	
POD 4	Vidurkis (SD)	139,99 (94,21)	163,39 (98,30)	152,99 (95,86)	p = 0,340
	Mediana (MAD)	132,35 (90,44)	166,75 (96,81)	150,35 (108,25)	
	[Q1; Q3]	[59,10; 170,70]	[73,97; 203,80]	[73,00; 200,00]	
	[Min; Max]	[18,20; 365,90]	[32,80; 448,70]	[18,20; 448,70]	
POD 5	Vidurkis (SD)	121,33 (75,21)	129,89 (76,38)	126,81 (75,30)	p = 0,765
	Mediana (MAD)	114,15 (90,88)	116,95 (70,42)	114,50 (73,09)	
	[Q1; Q3]	[41,77; 176,80]	[65,00; 159,00]	[65,00; 174,10]	
	[Min; Max]	[8,60; 255,60]	[11,50; 364,40]	[8,60; 364,40]	



4.7 pav. CRB koncentracijos serume (mg/l) per pirmąsias penkias pooperacines paras (vidurkiaiai ir standartiniai nuokrypiai) (mitybinės intervencijos ir kontrolinė grupės)

4.11 lentelė. CRB koncentracijos serume (mg/l) per pirmąsias penkias pooperacines paras (PDAC ir kitų navikų grupės)

		PDAC grupė	Kitų navikų grupė	Bendrieji duomenys	Kruskalo-Walliso testas
N		39	31	70	
POD 1	Vidurkis (SD)	66,36 (31,52)	64,46 (32,34)	65,61 (31,53)	p = 0,900
	Mediana (MAD)	59,40 (33,95)	60,35 (34,10)	59,40 (33,95)	
	[Q1; Q3]	[42,40; 84,56]	[43,90; 92,20]	[43,90; 92,00]	
	[Min; Max]	[20,40; 136,60]	[3,85; 122,00]	[3,85; 136,60]	
POD 2	Vidurkis (SD)	147,51 (53,52)	180,89 (64,01)	162,15 (60,17)	p = 0,025
	Mediana (MAD)	141,60 (45,65)	170,90 (52,34)	153,90 (49,52)	
	[Q1; Q3]	[118,40; 173,78]	[135,60; 227,10]	[127,30; 197,40]	
	[Min; Max]	[44,20; 265,10]	[9,70; 301,10]	[9,70; 301,10]	
POD 3	Vidurkis (SD)	154,64 (68,92)	201,15 (82,73)	174,83 (78,01)	p = 0,041
	Mediana (MAD)	150,15 (57,90)	187,10 (77,69)	165,90 (56,78)	
	[Q1; Q3]	[112,00; 184,00]	[139,00; 239,50]	[127,60; 210,80]	
	[Min; Max]	[22,60; 308,90]	[81,50; 432,50]	[22,60; 432,50]	
POD 4	Vidurkis (SD)	125,13 (85,46)	187,82 (99,29)	152,99 (95,86)	p = 0,042
	Mediana (MAD)	93,95 (76,35)	175,75 (82,80)	150,35 (108,25)	
	[Q1; Q3]	[59,10; 172,00]	[126,10; 237,80]	[73,00; 200,00]	
	[Min; Max]	[18,20; 365,90]	[48,60; 448,70]	[18,20; 448,70]	
POD 5	Vidurkis (SD)	102,49 (64,52)	151,13 (78,63)	126,81 (75,30)	p = 0,032
	Mediana (MAD)	108,33 (79,07)	130,70 (84,36)	114,50 (73,09)	
	[Q1; Q3]	[41,77; 150,50]	[92,50; 205,00]	[65,00; 174,10]	
	[Min; Max]	[8,60; 250,50]	[55,70; 364,40]	[8,60; 364,40]	



4.8 pav. CRB koncentracijos serume (mg/l) per pirmąsias penkias pooperacines paras (vidurkiai ir standartiniai nuokrypiai) (PDAC ir kitų navikų grupės)

Apskaičiuotos priklausomybės tarp įvairių mitybinės būklės rodiklių, mitybinių sutrikimų ir SUA rodiklių. Statistiškai reikšminga priklausomybė nustatyta tarp IL-10 koncentracijos prieš operaciją ir kacheksijos.

4.12 lentelė. Mitybinės būklės rodiklių, mitybinių sutrikimų ir priešoperacinių sisteminio uždegiminio atsako rodiklių priklausomybė

	NRS 2002	DMNR	Sarkope- nija	Kacheksija
<i>Kendallo τ-b koreliacijos koeficientas</i>				
Kūno masės indeksas (kategorinis)	-0,234*	-0,174	-0,012	-0,223*
Anoreksija	-0,010	-0,073	0,127	0,191
Sumažėjęs suvartojamo maisto kiekis	0,221	0,292*	0,159	0,393**
Nuovargis	-0,116	-0,015	-0,122	-0,134
Svorio netekimas	0,353**	0,634**	0,194	0,599**
Juosmens skeleto raumenų indeksas	0,239	0,299*	0,471**	0,544**

Fazės kampas	0,162	0,060	0,331*	0,208
<i>Nutritional risk screening 2002</i> (NRS 2002)	1	0,674**	0,123	0,399**
Didelė mitybos nepakankamumo rizika (DMNR)	0,674**	1	0,149	0,621**
Sarkopenija	0,123	0,149	1	0,409**
Kacheksija	0,399**	0,621**	0,409**	1
Priešoperacinis sisteminis uždegimas	0,005	-0,091	0,113	0,147
Tumoro nekrozės faktorius α prieš operaciją	0,150	0,148	0,265	0,417*
Interleukinas-6 prieš operaciją	0,048	0,021	0,079	0,140
Interleukinas-10 prieš operaciją	-0,105	-0,140	0,364	0,409*
** p reikšmė <0,01				
* p reikšmė <0,05				

Padidėjusi IL-6 koncentracija serume prieš operaciją nustatyta net 57,9 proc. visų pacientų. Nustatyti svarbūs ir statistiškai reikšmingi tiriamųjų grupių skirtumai: prieš operaciją PDAC grupės tiriamiesiems fiksuoti didesni SUA rodikliai (IL-6 koncentracijų vidurkis PDAC grupėje – 5,33 ng/l, kitų kasos navikų grupėje – 3,49 ng/l, **p = 0,02**, Kruskalo-Wallisio H testas), po operacijos PDAC pacientams nustatyti žemesni SUA rodikliai, palyginti su kitų kasos navikų grupe (statistiškai reikšmingai žemesnės IL-6 koncentracijos (**p = 0,045**) ir CRB (**p = 0,027**) koncentracijos serume; žr. 4.13 lentelę).

4.13 lentelė. Pooperaciniai sisteminio uždegiminio atsako rodikliai (a) mitybinės intervencijos ir kontrolinė grupės; b) PDAC ir kitų navikų grupės; c) atsižvelgiant į mitybos sutrikimus – kacheksiją ir sarkopeniją)

Grupė:		Mitybinės intervencijos n = 30	Kontrolinė n = 40	Kruskalo-Wallisio testas
C-reaktyvusis baltymas (Mediana) mg/l	Vidurkis (SD) Mediana (MAD) [Q1; Q3]	134,00 (65,10) 141,00 (57,08) [98,6; 169,2]	147,33 (75,65) 140,00 (64,79) [94,5; 176,6]	p = 0,610
Interleukinas 6 (Mediana) ng/l	Vidurkis (SD) Mediana (MAD) [Q1; Q3]	64,63 (73,86) 41,00 (28,54) [22,8; 65,9]	67,67 (131,8) 38,30 (32,62) [20,8; 61,3]	p = 0,704

Diagnozė:		PDAC n = 39	Kiti navikai n = 31	
C-reaktyvusis baltymas (Mediana) mg/l	Vidurkis (SD)	123,50 (58,88)	164,10 (79,26)	p = 0,045
	Mediana (MAD)	123,00 (52,15)	150,30 (57,82)	
	[Q1; Q3]	[76,8; 157,3]	[111,7; 213,6]	
Interleukinas 6 (Mediana) ng/l	Vidurkis (SD)	73,47 (111,80)	104,5 (89,70)	p = 0,027
	Mediana (MAD)	39,95 (29,36)	83,97 (54,31)	
	[Q1; Q3]	[27,0; 107,8]	[47,3; 112,8]	
Kacheksija:		Nėra n = 55	Kacheksija n = 15	
C-reaktyvusis baltymas (Mediana) mg/l	Vidurkis (SD)	150,50 (72,21)	110,16 (59,39)	p = 0,274
	Mediana (MAD)	146,85 (53,00)	102,50 (56,19)	
	[Q1; Q3]	[110,1; 179,4]	[68,2; 132,7]	
Interleukinas 6 (Mediana) ng/l	Vidurkis (SD)	87,23 (112,7)	75,77 (76,56)	p = 0,783
	Mediana (MAD)	58,50 (47,10)	37,96 (20,67)	
	[Q1; Q3]	[27,9; 100,9]	[29,2; 85,3]	
Sarkopenija:		Nėra n = 55	Sarkopenija n = 12	
C-reaktyvusis baltymas (Mediana) mg/l	Vidurkis (SD)	141,17 (73,14)	144,38 (64,10)	p = 0,921
	Mediana (MAD)	142,00 (58,56)	123,03 (45,85)	
	[Q1; Q3]	[97,5; 169,2]	[94,5; 184,1]	
Interleukinas 6 (Mediana) ng/l	Vidurkis (SD)	76,71 (71,42)	115,05 (187,78)	p = 0,763
	Mediana (MAD)	52,83 (44,53)	52,93 (36,28)	
	[Q1; Q3]	[27,9; 102,9]	[29,8; 82,7]	

IL-6 ir CRB koncentracijų po operacijos reikšmingų skirtumų, išskyrus mitybinių sutrikimų (sarkopenijos ir kacheksijos) grupes (žr. 4.13 lentelę), nenustatyta. IL-6 koncentracijų prieš operaciją skirtumų taip pat neužfiksuota.

4.5. Kiekybinio aminorūgščių tyrimo kraujo plazmoje rezultatai

Kiekybinis aminorūgščių koncentracijos kraujo plazmoje tyrimas šioje imtyje taikytas kaip eksperimentinis tyrimų metodas įvairiems kasos vėžio patogenezes aspektams (vėžio biologijai, mitybiniams sutrikimams) tirti. Įvertinta aminorūgščių priklausomybė nuo demografinių, klinikinių, mitybinės būklės rodiklių ir apskaičiuoti Kendallo τ -b priklausomybės koeficientai (žr. 4.14 lentelę).

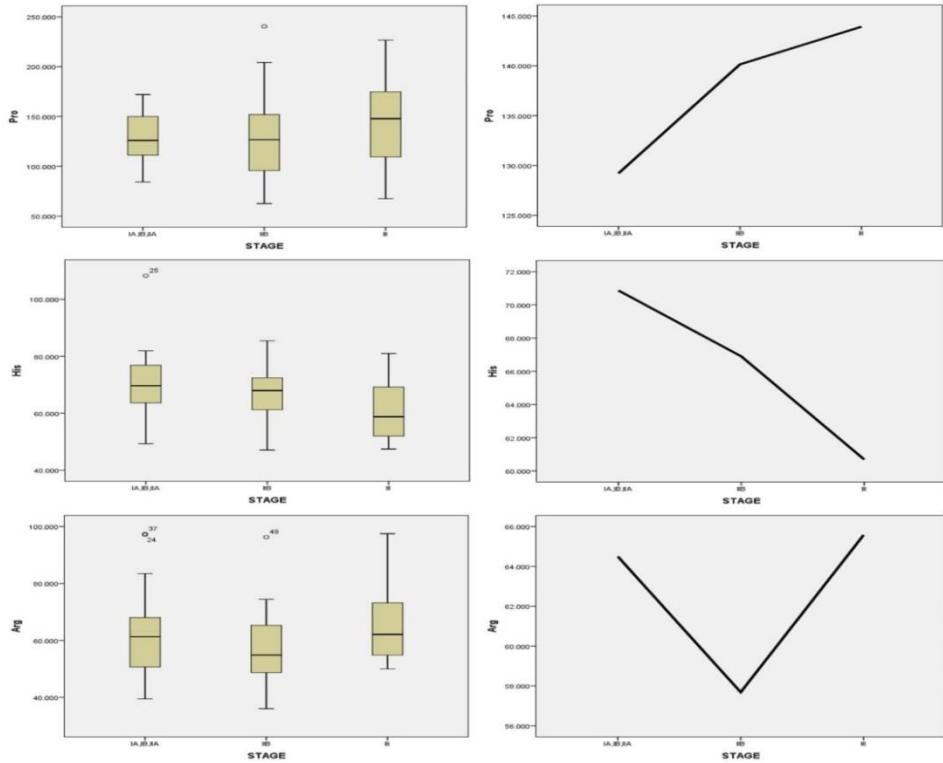
4.14 lentelė. Įvairių demografinių, klinikinių, mitybinės būklės rodiklių priklausomybė nuo aminorūgščių koncentracijų kraujo plazmoje

	Dgn	Lytis	KMI	Svorio kritimas	SSMK	NRS 2002	SUA	LSMI	Fazės kampas	FFMI	Kacheksija	Sarkopenija	N stadija	Stadija
Koreliacija Kendallo τ -b														
Thr	0,266*	0,194	0,194	0,135	-0,138	0,025	-0,056	0,011	0,025	0,016	0,126	-0,073	-0,045	-0,116
Leu	0,061	0,252*	0,048	0,059	0,049	-0,085	-0,064	-0,014	-0,080	-0,156	0,089	0,021	-0,078	-0,117
Lys	0,248*	0,164	0,199	0,007	-0,154	-0,136	0,025	-0,135	-0,142	-0,078	0,015	-0,233*	-0,064	-0,121
Gly	0,276**	-0,243*	-0,076	-0,014	-0,089	-0,154	0,018	-0,065	-0,101	0,067	-0,111	-0,180	-0,091	-0,148
Ala	0,171	-0,074	0,244*	-0,055	-0,093	-0,097	-0,114	-0,245*	-0,262*	-0,150	-0,074	-0,167	-0,117	-0,148
Val	0,164	0,216*	0,155	0,058	-0,022	-0,050	-0,121	-0,051	-0,143	-0,197	0,060	-0,036	-0,126	-0,167
Arg	0,366**	0,132	0,041	0,032	-0,274*	-0,046	-0,117	-0,153	-0,122	0,104	-0,011	-0,180	-0,085	-0,138
His	0,262*	0,108	-0,064	-0,004	-0,065	0,001	-0,025	0,046	-0,168	-0,026	0,012	-0,096	-0,275*	-0,263*
Pro	0,098	0,081	0,146	0,044	-0,223*	0,030	-0,075	-0,060	-0,010	0,005	0,041	-0,062	0,122	0,121
Asn	0,239*	0,179	0,156	0,058	-0,109	-0,014	0,018	-0,049	-0,055	-0,005	0,102	-0,158	-0,286**	-0,288*
Glu	0,275**	-0,203	0,132	-0,111	-0,150	0,077	-0,040	-0,245*	-0,281*	-0,149	-0,143	-0,273*	-0,098	-0,148
Cysth	0,211*	0,069	0,016	-0,068	0,011	-0,034	-0,081	-0,097	-0,092	0,041	-0,035	0,081	0,055	0,014
Asp	-0,108	0,196	0,047	0,202*	0,062	0,088	-0,225*	-0,012	0,025	0,073	0,201	0,141	0,040	0,045
1Mhis	0,007	-0,030	0,200*	-0,075	0,047	-0,076	-0,260*	-0,004	-0,006	0,104	-0,063	0,006	-0,108	-0,154
3Mhis	0,350**	0,075	0,029	-0,091	-0,076	0,008	-0,267*	-0,137	-0,186	0,239*	-0,020	-0,074	-0,156	-0,213
Citr	0,415**	-0,103	0,096	-0,106	-0,194	-0,052	-0,084	-0,076	-0,086	0,218	-0,069	-0,030	-0,180	-0,193
Aaba	0,325**	-0,033	0,183	-0,087	0,004	-0,023	-0,201	0,028	-0,237*	-0,099	-0,011	0,152	-0,252*	-0,296**

** p reikšmė <0,01.
* p reikšmė <0,05.

Palyginus PDAC ir kitų kasos navikų grupes, nustatyti statistiškai reikšmingi 11 aminorūgščių (Thr, Asn, Gln, Gly, Citr, Aaba, Cysth, Lys, His, 3MHis, Arg) koncentracijų skirtumai. Be to, 3 aminorūgščių koncentracijos (Asn, Aaba, His) kraujo plazmoje reikšmingai koreliavo su vėžio stadija: pacientams, kuriems diagnozuotas išplitęs, vėlyvos stadijos kasos vėžys, buvo būdingos mažesnės šių aminorūgščių koncentracijos (žr. 4.15 lentelę).

Panagrinėjus aminorūgščių koncentracijų priklausomybės nuo vėžio stadijos kreives, nustatytos kelių formų kreivės (žr. 4.9 pav.): mažėjančios koncentracijos, priklausomai nuo stadijos (His), didėjančios koncentracijos, priklausomai nuo stadijos (Pro), ir U formos kreivės (Thr, Lys, Arg, Gly, Ser, Asn).



4.9 pav. Plazmos aminorūgščių koncentracijų medianos, atsižvelgiant į PDAC stadiją (Pro, His, Arg)

Nustatyti reikšmingi keturių aminorūgščių (Ala, Gln, Aaba, Lys) koncentracijų skirtumai pacientams, kurių mitybinės būklės rodikliai (fazės kampas, LSMI) yra pakitę ir kuriems diagnozuota mitybinių sutrikimų (sarkopenija) (žr. 4.15 lentelę).

4.15 lentelė. Aminorūgščių koncentracijų kraujo plazmoje skirtumai, lyginant PDAC ir kitų kasos navikų grupes

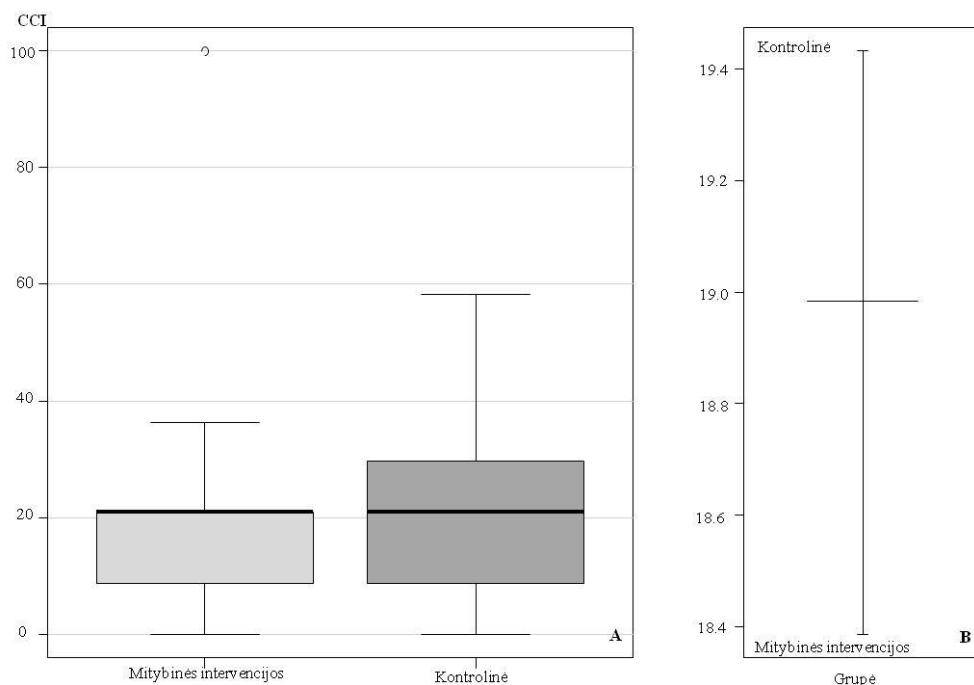
Diagnozė	PDAC		Kiti navikai			Krus- kalo- Walliso testas
	Vidurkis (SD) μmol/l	Mediana μmol/l	Vidurkis (SD) μmol/l	Mediana μmol/l	n. r. (μmol/l)	
Treoninas (Thr)	101,55 (28,44)	93,32	117,19 (24,31)	116,45	85–231	0,011
Lizinas (Lys)	160,29 (36,12)	154,47	181,12 (37,19)	179,06	103–255	0,019

Glicinas (Gly)	187,70 (41,92)	178,99	216,34 (42,99)	210,57	126–490	0,009
Argininas (Arg)	61,22 (14,93)	58,36	76,14 (16,46)	74,5	32–120	0,001
Histidinas (His)	66,34 (11,59)	66,5	73,11 (14,27)	72,61	39–123	0,013
Asparaginas (Asn)	47,70 (11,54)	46,6	56,60 (14,68)	52,87	37–92	0,023
Gliutamatas (Glu)	358,55 (154,17)	404,34	452,05 (137,91)	491,45	371–957	0,010
Cistationas (Cysth)	1,89 (0,76)	1,86	2,44 (1,22)	2,22	0–5	0,045
3-Metilhistidinas (3-Mhis)	4,11 (1,14)	4,07	5,99 (2,91)	5,2	2–9	0,001
Citrulinas (Citr)	23,21 (6,51)	23,84	31,35 (7,65)	31,31	3–95	0,000
α -aminosviesto r. (Aaba)	18,22 (8,47)	17,79	24,62 (6,70)	25,42	9–37	0,002
Stadija						
Ankstyva (N0)			Vėlyva (N1)			
Histidinas (His)	72,30 (13,36)	71,11	64,92 (9,43)	61,74	39–123	0,019
Asparaginas (Asn)	54,65 (13,35)	52,94	46,83 (11,86)	45,69	37–92	0,010
α -aminosviesto r. (Aaba)	23,55 (8,59)	23,1	17,54 (7,60)	17,73	9–37	0,008
Fazės kampas						
Normalus			Sumažėjęs			
Alaninas (Ala)	334,77 (77,39)	342,25	286,03 (62,16)	288,52	200–579	0,019
Gliutamatas (Glu)	414,23 (161,43)	472,13	332,58 (140,65)	358,54	371–957	0,013
α -aminosviesto r. (Aaba)	23,05 (8,90)	22,79	17,77 (7,76)	19,11	9–37	0,034
Juosmens skeleto raumenų indeksas (LSMI)						
Normalus			Sumažėjęs			
Alaninas (Ala)	331,59 (65,68)	332,17	290,56 (73,99)	289,16	200–579	0,026
Gliutamatas (Glu)	432,72 (122,27)	462,86	343,60 (175,93)	381,03	371–957	0,027
Sarkopenija						
Nėra			Yra			
Lizinas (Lys)	172,50 (37,29)	171,89	149,35 (34,36)	145,72	103–255	0,027
Gliutamatas (Glu)	420,08 (135,67)	435,62	274,39 (181,60)	290,94	371–957	0,010

Santrumpa: n. r. – normos ribos.

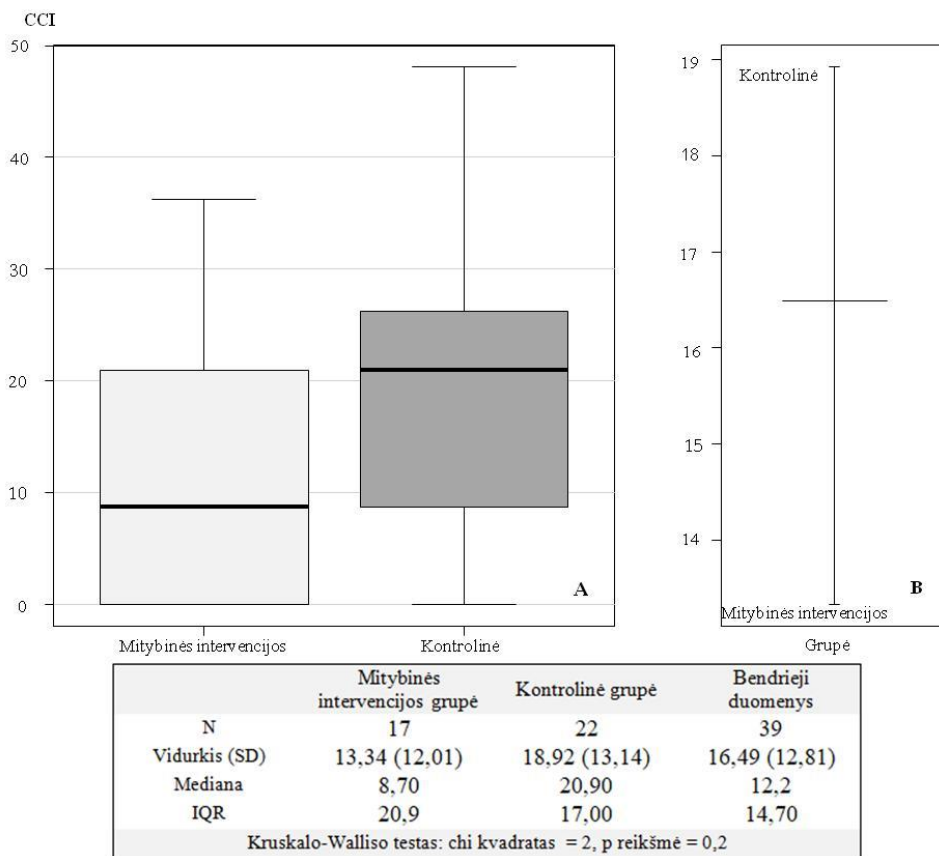
4.6. Gydomo išeičių vertinimo rezultatai

Chirurginės komplikacijos vertintos 30 dienų po operacijos, naudojant Clavien-Dindo klasifikaciją (CDC) ir Išsamų komplikacijų indeksą (CCI). Pooperacinės komplikacijos (CCI) registruotos 81,4 proc. pacientų. Palyginus bendrą komplikacijų dažnį mitybinės intervencijos ir kontrolinėje grupėse (žr. 4.10 pav.), reikšmingų skirtumų nenustatyta (CCI mediana = 20,9 abiejose grupėse). Bendrasis komplikacijų dažnis statistiškai reikšmingai nesiskyrė ir PDAC bei kitų navikų grupėse. Suskirsčius PDAC grupės pacientus pagal mitybinę intervenciją (žr. 4.11 pav.), nustatyta, kad mitybinės intervencijos grupėje (n = 17) CCI mediana – 8,7, kontrolinėje grupėje CCI mediana – 20,9. Vis dėlto skirtumas nesiekė statistinio reikšmingumo lygmens ($p = 0,2$).



	Mitybinės intervencijos grupė	Kontrolinė grupė	Bendrieji duomenys
N	30	40	70
Vidurkis (SD)	18,39 (19,01)	19,43 (14,88)	18,98 (16,65)
Mediana	20,90	20,90	20,90
IQR	12,20	20,90	17,00
Kruskalo-Wallisio testas: chi kvadratas = 0,60314, p reikšmė = 0,4374			

4.10 pav. Išsamaus komplikacijų indekso (CCI) standartiniai nuokrypiai (A) ir vidurkis (B) (mitybinės intervencijos ir kontrolinė grupės)



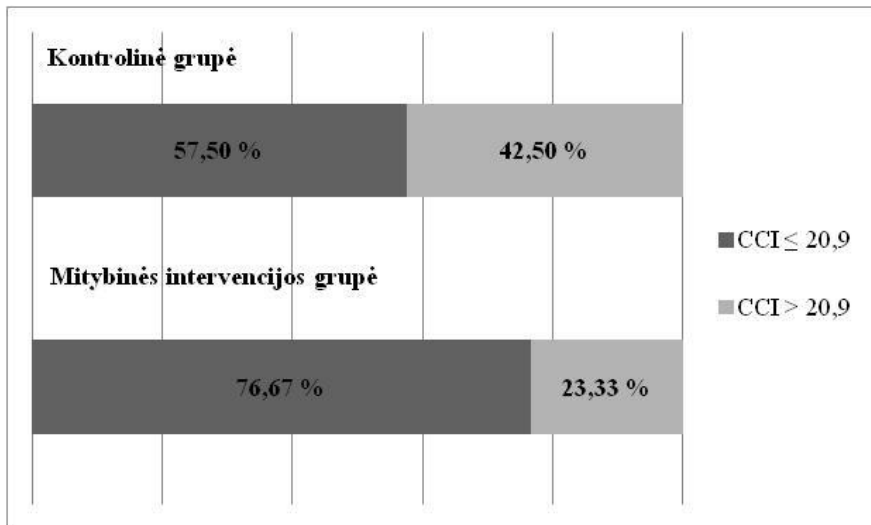
4.11 pav. Išsamaus komplikacijų indekso (CCI) standartiniai nuokrypiai (A) ir vidurkis (B) PDAC grupėje (palyginimas, išskyrus mitybinės intervencijos ir kontrolinę grupes)

Palyginus sunkių ar dauginių komplikacijų dažnius pagal CDC ir CCI, nustatyta svarbių skirtumų. Vertinant pagal CDC (žr. 4.16 lentelę), 18,6 proc. (n = 13) visų pacientų patyrė sunkių komplikacijų (CDC ≥ 3): 13,3 proc. (n = 4) pacientų mitybinės intervencijos grupėje ir 22,5 proc. (n = 9) pacientų kontrolinėje grupėje; skirtumas tarp šių grupių nesiekė statistinio reikšmingumo lygmens (p = 0,333). Vertinant pagal CCI (žr. 4.12 pav.), per 30 dienų po operacijos sunkių ir (ar) dauginių komplikacijų (CCI $> 20,9$) patyrė 34,3 proc. (n = 24) pacientų: 23,3 proc. (n = 7) pacientų mitybinės intervencijos grupėje ir 42,5 proc. (n = 17) pacientų kontrolinėje grupėje; šis skirtumas buvo statistiškai reikšmingas (*McNemar's chi-squared* = 7,5, **p = 0,006**). Dar didesnių skirtumų gauta pagal CCI vertinant sunkių ir (ar) dauginių komplikacijų dažnius PDAC pacientų grupėje, suskirstytoje pagal mitybinę intervenciją (žr. 4.13 pav.): sunkių ir (ar)

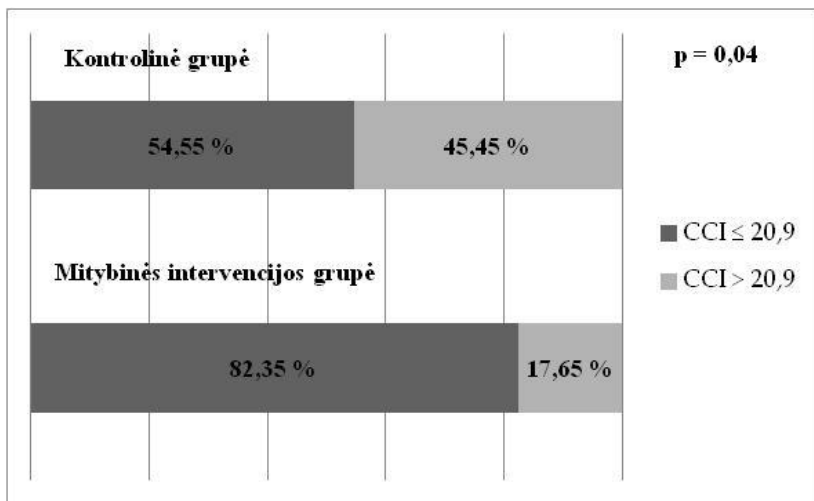
dauginių komplikacijų patyrė 17,65 proc. (n = 17) pacientų mitybinės intervencijos grupėje ir 45,45 proc. (n = 22) pacientų kontrolinėje grupėje (*McNemar's chi-squared* = 4,3, **p = 0,04**).

4.16 lentelė. Komplikacijų skaičius, vertinant pagal Clavien-Dindo klasifikaciją (mitybinės intervencijos ir kontrolinė grupės)

Clavien-Dindo klasifikacija	Mitybinės intervencijos grupė	Kontrolinė grupė	Bendrieji duomenys
Laipsnis	N (%)	N (%)	N (%)
0	6 (20,0 %)	7 (17,5 %)	13 (18,6 %)
1	10 (33,3 %)	15 (37,5 %)	25 (35,7 %)
2	10 (33,3 %)	9 (22,5 %)	19 (27,1 %)
3a	2 (6,7 %)	1 (2,5 %)	3 (4,3 %)
3b	1 (3,3 %)	7 (17,5 %)	8 (11,4 %)
4a	0 (0,0 %)	1 (2,5 %)	1 (1,4 %)
5	1 (3,3 %)	0 (0,0 %)	1 (1,4 %)
Bendrieji duomenys	30 (100,0 %)	40 (100,0 %)	70 (100,0 %)



4.12 pav. Sunkių ir (ar) daugiųjų komplikacijų (CCI >20,9) dažnis (mitybinės intervencijos ir kontrolinė grupės)



4.13 pav. Sunkių ir (ar) daugiųjų komplikacijų (CCI >20,9) dažnis PDAC grupėje (palyginimas, išskyrus mitybinės intervencijos ir kontrolinę grupes)

Statistiškai reikšmingai didesnis sunkių ar (ir) daugiųjų komplikacijų dažnis nustatytas vyriškos lyties pacientų grupėje (CCI mediana moterų grupėje – 8,7, CCI mediana vyrų grupėje – 20,9, **p = 0,009**; žr. 4.17 lentelę). Pooperacinių SUA rodiklių skirtumų tarp lyčių nebuvo, tačiau mitybiniai sutrikimai dažniau nustatyti vyriškos lyties pacientams, statistinio reikšmingumo lygmenį pasiekė fazės kampo sumažėjimas (nustatytas 20,7 proc. moterų ir 56,7 proc. vyrų, **p = 0,044**; žr. 4.6 lentelę).

4.17 lentelė. Išsamaus komplikacijų indekso skirtumai priklausomai nuo lyties ir mitybinių sutrikimų

	Išsamus komplikacijų indeksas (CCI)		
	Vidurkis (SD)	Mediana (MAD)	[Q1; Q3]
Grupė:			
Mitybinės intervencijos (n = 30)	18,39 (19,01)	20,90 (18,09)	[8,70; 20,90]
Kontrolinė (n = 40)	19,43 (14,88)	20,90 (18,09)	[8,70; 29,60]
Kruskalo-Wallisio testas	p = 0,437		
Diagnozė:			
PDAC (n = 39)	16,49 (12,81)	12,20 (15,42)	[8,70; 23,40]
Kiti navikai (n = 31)	22,13 (20,30)	20,90 (18,09)	[8,70; 31,40]
Kruskalo-Wallisio testas	p = 0,349		
Lytis:			
Moteris (n = 33)	13,81 (13,33)	8,70 (12,90)	[0,00; 20,90]

Vyras (n = 37)	23,60 (18,09)	20,90 (18,09)	[8,70; 33,70]
Kruskalo-Wallisio testas	p = 0,009		
Kacheksija:			
Nėra (n = 55)	19,95 (17,83)	20,90 (18,09)	[8,70; 27,90]
Kacheksija (n = 15)	15,44 (11,12)	8,70 (12,90)	[8,70; 21,75]
Kruskalo-Wallisio testas	p = 0,735		
Sarkopenija:			
Nėra (n = 55)	18,33 (17,22)	20,90 (18,09)	[8,70; 23,80]
Sarkopenija (n = 12)	22,13 (13,83)	23,40 (17,12)	[8,70; 30,63]
Kruskalo-Wallisio testas	p = 0,111		
Bendrieji duomenys (n = 70)	18,98 (16,65)	20,90 (18,09)	[8,70; 25,70]

Šiame tyrime pacientams, turintiems mitybinių sutrikimų (kacheksija ir sarkopenija), ir pacientams, mitybinių sutrikimų neturintiems, statistiškai reikšmingų CCI skirtumų nenustatyta (žr. 4.17 lentelę). Išskyrus mitybinių sutrikimų turinčių ir imunomitybinę intervenciją gavusių ar negavusių pacientų grupes, reikšmingų skirtumų taip pat nenustatyta. Vis dėlto, išskyrus skirtingų KMI kategorijų ir mitybinių sutrikimų (sarkopenija, kacheksija) grupes ir palyginus SUA bei išėičių skirtumus, pastebėta tam tikrų tendencijų (žr. 4.18 lentelę). Pacientai, kuriems diagnozuota sarkopenija, neteko daug daugiau svorio (pacientai, kuriems sarkopenija nenustatyta, vidutiniškai neteko 4,87 kg, pacientai, kuriems

4.18 lentelė. Skirtingų KMI kategorijų ir mitybinių sutrikimų (sarkopenija, kacheksija) grupių palyginimas, vertinant sisteminio uždegiminio atsako rodiklius ir CCI

KMI			Prieš operaciją				Po operacijos		
			Svorio netekimas, kg	TNF n. r. <8 ng/l	IL6 n. r. <5,9 ng/l	IL-10 n. r. <9,1 ng/l	CRB (Mediana) n. r. ≤5 mg/l	IL6 (Mediana) n. r. <5,9 ng/l	CCI
Sarkopenija	Nėra sarkopenijos	≤20* Vidurkis	6,40		3,12		119,33	65,52	24,53
		kg/m ² , (SD)	(8,66)		(1,64)		(48,82)	(72,53)	(17,66)
		n = 8 Mediana	0,83		2,60		113,93	34,15	20,90
		>20*– Vidurkis	5,92	6,27	5,54	5,69	131,81	45,76	16,01
		>30 (SD)	(6,94)	(1,83)	(5,93)	(2,66)	(75,68)	(30,98)	(12,94)
		kg/m ² , Mediana	3,66	6,39	3,01	5,00	140,00	38,30	12,20
	n = 35								
	≥30 Vidurkis	1,61	8,34	3,82	5,08	174,03	77,62	20,45	
	kg/m ² , (SD)	(4,04)	(1,14)	(3,76)	(0,16)	(71,15)	(93,49)	(24,57)	
	n = 15 Mediana	0,00	8,62	2,01	5,00	163,60	46,90	20,90	
Bendrieji duomenys, n = 58	Vidurkis	4,87	6,70	4,78	5,56	141,17	56,41	18,33	
(SD)	(6,76)	(1,89)	(5,08)	(2,36)	(73,14)	(58,70)	(17,22)		
Mediana	0,00	6,60	2,25	5,00	142,00	38,50	20,90		

Sarkopenija	≤20* kg/m ² , n = 2	Vidurkis (SD) Mediana	18,08 (15,33) 18,08	7,10 7,10	2,46 (0,63) 2,46	17,40 17,40	90,35 (40,16) 90,35	44,95 (21,71) 44,95	28,95 (6,72) 28,95
	>20*– >30 kg/m ² , n = 8	Vidurkis (SD) Mediana	5,88 (5,57) 6,49	8,82 (2,67) 9,18	8,58 (7,84) 4,22	5,45 (0,62) 5,00	151,71 (68,24) 128,38	133,57 (258,42) 25,35	17,74 (14,91) 14,80
	≥30 kg/m ² , n = 2	Vidurkis (SD) Mediana	7,75 (4,02) 7,75	7,81 7,81	2,01 (0,00) 2,01	5,00 5,00	169,08 (59,08) 169,08	48,75 (4,17) 48,75	32,90 (4,67) 32,90
	Bendrieji duome- nys, n = 12	Vidurkis (SD) Mediana	8,23 (8,02) 8,48	8,43 (2,29) 7,81	6,04 (6,71) 3,00	7,10 (4,58) 5,00	144,38 (64,10) 123,03	104,66 (210,63) 37,70	22,13 (13,83) 23,40
Nėra kacheksijos	≤20* kg/m ² , n = 6	Vidurkis (SD) Mediana	3,66 (8,18) 0,00		3,63 (1,85) 3,12		121,88 (57,49) 133,25	39,33 (29,15) 30,65	29,22 (16,95) 26,45
	>20*– >30 kg/m ² , n = 34	Vidurkis (SD) Mediana	4,40 (6,65) 0,00	6,19 (1,80) 5,91	4,64 (4,15) 2,94	5,71 (2,57) 5,00	144,25 (74,21) 142,20	68,90 (136,05) 42,90	17,48 (14,13) 20,90
	≥30 kg/m ² , n = 15	Vidurkis (SD) Mediana	0,95 (2,00) 0,00	8,05 (1,07) 8,04	3,67 (3,80) 2,01	5,00 (0,00) 5,00	175,68 (69,64) 163,60	80,06 (92,29) 51,00	21,84 (24,45) 20,90
	Bendrieji duome- nys, n = 55	Vidurkis (SD) Mediana	3,38 (6,04) 0,00	6,56 (1,83) 6,55	4,29 (3,88) 2,29	5,57 (2,30) 5,00	150,50 (72,21) 146,85	69,25 (118,66) 43,50	19,95 (17,83) 20,90
Kacheksija	≤20* kg/m ² , n = 4	Vidurkis (SD) Mediana	16,34 (9,27) 14,60	7,10 7,10	2,28 (0,42) 2,10	17,40 17,40	101,01 (26,26) 111,68	81,43 (84,29) 45,05	19,70 (14,21) 22,55
	>20*– >30 kg/m ² , n = 9	Vidurkis (SD) Mediana	11,62 (1,75) 10,94	9,79 (1,77) 9,98	14,44 (10,11) 20,20	5,30 (0,59) 5,00	103,8 (867,47) 91,70	49,65 (56,18) 23,50	11,99 (7,66) 8,70
	≥30 kg/m ² , n = 2	Vidurkis (SD) Mediana	12,75 (3,05) 12,75	8,98 8,98	2,93 (1,29) 2,93	5,31 5,31	156,68 (76,62) 156,68	34,15 (16,48) 34,15	22,45 (19,45) 22,45
	Bendrieji duome- nys, n=15	Vidurkis (SD) Mediana	13,03 (5,02) 11,11	9,21 (1,75) 8,82	7,92 (8,95) 3,10	7,32 (4,96) 5,16	110,16 (59,39) 102,50	56,52 (60,47) 29,70	15,44 (11,12) 8,70
* KMI <20 kg/m ² , kai amžius mažiau negu 70 m., KMI <22 kg/m ² , kai amžius daugiau negu 70 m.									

sarkopenija diagnozuota, – 8,23 kg). Sisteminio uždegiminio atsako rodiklių (IL-6 ir CRP) koncentracijos po operacijos buvo didžiausios nutukusių pacientų grupėje ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$) (tiek pacientų, kuriems diagnozuota sarkopenija, tiek pacientų, kuriems sarkopenija nenustatyta). Vertinant išėitis, sarkopeninio nutukimo grupėje nustatytas didžiausias CCI indeksas (CCI mediana = 32,9, plg. CCI mediana bendroje pacientų imtyje – 20,9), t. y. pacientai, kuriems diagnozuotas sarkopeninis nutukimas, patyrė daugiausia sunkiausių komplikacijų. Didesnis CCI indeksas pastebėtas ir nepakankamos mitybos pacientų, kuriems diagnozuota sarkopenija, grupėje (CCI = 28,9). Dėl mažo pacientų skaičiaus nustatytos tik bendros tendencijos, statistinio reikšmingumo skaičiavimai nepateikti.

4.7. Laboratorinių tyrimų, mitybinės būklės vertinimo ir gydymo išeičių sąsajų tyrimas

Siekdami nustatyti sąsajas tarp skirtingų laboratorinių tyrimų, mitybinės būklės vertinimo rodiklių ir gydymo išeičių, nustatėme priklausomybę tarp įvairių rodiklių, tyrėme ir lyginome įvairias pacientų grupes ir išvedėme regresijos lygtis. Dalis rezultatų pateikta anksčiau, nagrinėjant mitybinio vertinimo, aminorūgščių koncentracijų ir SUA rodiklių bei gydymo išeičių vertinimo rezultatus. Pradžioje išsamiai ištirtos mitybinių rodiklių ir sutrikimų sąsajos ir įtaka išėjims, tuomet – aminorūgščių koncentracijų sąsajos ir įtaka išėjims, galiausiai sudaryta regresijos lygtis visų kintamųjų sąsajoms nustatyti.

Mitybinės būklės rodiklių įtakai vertinti sudaryti regresijos lygčių modeliai: nustatyta didelė mitybinių rodiklių įtaka 24 parametrų, kai determinacijos koeficientas R^2 artimas 1 (žr. 4.19 lentelę). Tai rodo reikšmingą modelio tinkamumą visam duomenų rinkiniui. Atmetus klinikiniu požiūriu netaikytinas sąsajas, regresijos lygčių modeliai sudaryti atskirų rodiklių įtakai vertinti, nustatytos svarbiausios tendencijos.

Nustatyta didelė bendra mitybinės būklės rodiklių įtaka komplikacijų dažniui ir sunkumui (CCI): determinacijos koeficientas $R^2 = 0,7107435$ (71,1 %), o labiausiai CCI rodiklį (priklausomas) lėmė FFMI kategorinis rodiklis (nepriklausomas). Šiam rodikliui padidėjus vienetu, CCI sumažėja 44 vienetais. Antras pagal svarbą rodiklis buvo fazės kampo kategorinis rodiklis. Šiam rodikliui padidėjus vienetu, CCI padidėja 20 vienetų. Atskirų mitybinės būklės rodiklių analizė parodė, kad tinkamiausią modelį CCI prognozuoti sudarė kelių objektyvių rodiklių suma (žr. 4.20 lentelę; regresijos modelis: LSMI kategorinis rodiklis + fazės kampo kategorinis rodiklis + LSMI + sarkopenija; determinacijos koeficientas $R^2 = 0,3990847$ (39,9 %)). Nustatyta reikšminga CCI tiesioginė priklausomybė nuo sarkopenijos: sarkopenijos reikšmei padidėjus vienu vienetu, CCI padidėja

7,26 vieneto. Tiriant atskirus mitybinius rodiklius ir mažesnes jų grupes, gauti mažesni determinacijos koeficientai R^2 , tačiau šie rezultatai patikimesni, vertinant rezultatų validumą klinikinėje praktikoje (atmetamos kai kurios klinikinio požiūriu netaikytinos sąsajos).

Nustatyta mitybinės būklės rodiklių įtaka pooperacinėms CRB koncentracijoms serume (regresijos modelis: CRB mediana ~ LSMI kategorinis rodiklis + fazės kampo kategorinis rodiklis + LSMI + sarkopenija; determinacijos koeficientas $R^2 = 0,3446631$ (34,5 %)). Nustatyta CCI priklausomybė nuo sarkopenijos: sarkopenijos reikšmei padidėjus vienu vienetu, CRB mediana padidėja 18,1 vieneto. Panaši ir mitybinės būklės rodiklių įtaka pooperacinėms IL-6 koncentracijoms (regresijos modelis: IL6 mediana ~ LSMI kategorinis rodiklis + fazės kampo kategorinis rodiklis + LSMI + sarkopenija; determinacijos koeficientas $R^2 = 0,2701205$ (27,01 %)). Nustatyta reikšminga CCI priklausomybė nuo sarkopenijos: sarkopenijos reikšmei padidėjus vienu vienetu, CRB mediana padidėja 11,6 vieneto. Palyginkime: regresijos modelis diagnozės, lyties, amžiaus ar vėžio stadijos įtakai CCI parodė nedidelę šių rodiklių įtaką (CCI ~ (PDAC vs. kiti kasos navikai) + lytis + amžius + vėžio stadija; determinacijos koeficientas $R^2 = 0,1013781$ (10,1 %)), t. y. determinacijos koeficientas R^2 nesiekia reikšmingumo lygmens 0,2.

4.19 lentelė. Pooperacinių komplikacijų (CCI) ir pooperacinių sisteminio uždegiminio atsako rodiklių (IL-6, CRB) priklausomybės nuo mitybinių rodiklių regresijos modeliai

	Išsamus komplikacijų indeksas		C-reaktyvusis baltymas (Mediana)		Interleukinas-6 (Mediana)	
	Vertė	p reikšmė	Vertė	p reikšmė	Vertė	p reikšmė
Modelis 1						
Sankirtos taškas	-11,734	0,981	-223,229	0,983	852,175	0,895
Kacheksija	-17,006	0,676	31,779	0,974	-39,341	0,975
Kacheksija*	16,108	0,792	-125,883	0,891	126,309	0,943
Sarkopenija	-12,471	0,879	12,817	0,990	-21,438	0,990
Sarkopenija*	36,900	0,721	51,611	0,972	35,732	0,985
Svoris	-1,813	0,856	15,110	0,916	0,563	0,998
Kūno masės indeksas	4,608	0,893	-32,159	0,907	-19,808	0,982
Kūno masės indeksas (kategorinis rodiklis)	2,985	0,911	-15,331	0,970	-8,747	0,995
Mitybos nepakankamumas	-3,681	0,951	65,082	0,893	82,985	0,960
Anoreksija	17,888	0,795	-31,476	0,948	90,173	0,910
RFI	0,959	0,982	-46,623	0,904	-80,879	0,898

Nuovargis	5,384	0,927	-33,333	0,973	69,549	0,982
NRS 2002	0,002	1,000	-20,780	0,853	-11,212	0,961
NRS 2002*	-7,511	0,926	-73,758	0,934	27,056	0,981
Svorio netekimas	1,764	0,854	-4,902	0,934	3,491	0,987
Svorio netekimas (kategorinis rodiklis)	-6,289	0,933	57,044	0,903	-35,444	0,972
Priešoperacinis sisteminis uždegimas	-7,478	0,850	-13,248	0,937	-18,127	0,942
LSMI	0,288	0,864	1,877	0,930	-1,711	0,981
LSMI (kategorinis rodiklis)	10,338	0,846	66,101	0,951	-41,510	0,983
Fazės kampas	8,613	0,773	25,446	0,900	33,296	0,928
Fazės kampas (kategorinis rodiklis)	20,519	0,650	-28,257	0,945	36,935	0,961
FFMI	-5,959	0,873	38,383	0,912	-1,543	0,999
FFMI (kategorinis rodiklis)	-43,598	0,738	38,617	0,971	-125,595	0,944
Skeleto raumenų masė	3,792	0,857	-37,267	0,923	10,908	0,983
Skeleto raumenų masė (svoris)	-0,643	0,959	7,555	0,974	-16,831	0,923
Determinacijos koeficientas R²	0,7107435		0,6569174		0,5449452	
Modelis 2						
Sankirtos taškas	-12,342	0,524	139,695	0,007	50,582	0,052
FFMI (kategorinis rodiklis)	3,613	0,718	-45,183	0,204	-12,577	0,410
Fazės kampas (kategorinis rodiklis)	4,696	0,455	12,807	0,649	-2,206	0,852
FFMI	0,579	0,142	0,110	0,924	-0,151	0,792
Sarkopenija*	7,259	0,211	18,093	0,630	11,631	0,831
Determinacijos koeficientas R²	0,3990847		0,3446631		0,2701205	

* Kategoriniai kintamieji.

Toliau vertinta įvairių klinikinių parametru ir subjektyviu rodikliu priklausomybe nuo mitybiniu rodikliu ir sutrikimu, aminorugsciu plazmoje koncentraciju bei SUA rodikliu (žr. 4.20 lentele). Stipriausia ir statistiskai reikšminga priklausomybe nustatyta tarp mitybiniu rodikliu ir sutrikimu – didelės mitybinio nepakankamumo rizikos ir svorio netekimo, kacheksijos ir svorio netekimo; tarp kai kuriu demografiniu rodikliu ir tirtu parametru – fazės kampo sumažėjimo ir lyties, priešoperacinio sisteminio uždegimo ir amžiaus, taip pat tarp skirtingu tirtu rodikliu – IL-10 koncentraciju prieš operacija ir anoreksijos, PDAC diagnozės ir aminorugsciu (3Mhis, Arg, Gly) koncentraciju.

4.20 lentelė. Įvairių klinikinių parametrų ir subjektyvių rodiklių priklausomybė nuo mitybinių rodiklių ir sutrikimų, aminorūgščių plazmoje koncentracijų ir sisteminių uždegiminių rodiklių

	Diagnozė	Lytis	Amžius	Stentas / gelta	Anoreksija	SSMK	Nuovargis	Svorio netekimas
Kendallo τ -b priklausomybės koeficientas								
Kūno masės indeksas (kategorinis rodiklis)	-0,058	-0,114	0,012	0,061	0,202	-0,025	-0,172	-0,250**
Anoreksija	-0,211	0,138	-0,005	0,284*	1,000	0,320*	0,068	0,102
Sumažėjęs suvartojamo maisto kiekis (SSMK)	-0,139	0,000	0,061	0,233	0,320*	1,000	0,032	0,354**
Nuovargis	0,028	-0,148	-0,069	-0,172	0,068	0,032	1,000	0,123
Svorio netekimas	-0,079	0,234*	-0,008	0,084	0,102	0,354**	0,123	1,000
Juosmens skeleto raumenų indeksas (LSMI)	-0,004	0,045	0,248*	0,168	0,170	0,107	-0,088	0,138
Fazės kampas	-0,237	0,369**	0,250*	0,000	0,287*	0,078	-0,027	0,170
<i>Nutritional risk screening 2002 (NRS 2002)</i>	0,198	0,028	0,103	-0,012	-0,010	0,221	-0,116	0,353**
Didelė mitybos nepakankamumo rizika (DMNR)	0,167	0,126	0,062	-0,010	-0,073	0,292*	-0,015	0,634**
Sarkopenija	-0,100	0,050	0,092	0,083	0,127	0,159	-0,122	0,194
Kacheksija	0,025	0,075	0,108	0,182	0,191	0,393**	-0,134	0,599**
Priešoperacinis sisteminis uždegimas	-0,266*	-0,097	0,343**	0,210	0,272	-0,057	0,054	0,009
Tumoro nekrozės faktorius α prieš operaciją	-0,122	-0,043	0,301*	0,168	0,152	0,068	-0,289	0,183
Interleukinas-6 prieš operaciją	-0,169	-0,121	0,350**	0,190	0,129	-0,071	-0,003	0,009
Interleukinas-10 prieš operaciją	-0,255	0,196	0,037	0,144	0,701**	0,348	-0,135	0,056
3-Metilhistidinas	0,350**	0,075	-0,055	-0,213*	-0,240*	-0,076	0,118	-0,091
Izoleucinas	-0,031	0,190	-0,109	0,122	-0,023	-0,033	-0,090	0,044
Leucinas	0,061	0,252*	-0,090	0,138	0,044	0,049	-0,090	0,059
Valinas	0,164	0,216*	-0,052	0,068	-0,051	-0,022	-0,051	0,058
Argininas	0,366**	0,132	-0,188*	-0,135	-0,169	-0,274*	0,087	0,032
Glicinas	0,276**	-0,243*	-0,066	-0,146	-0,023	-0,089	0,146	-0,014
** p reikšmė <0,01.								
* p reikšmė <0,05.								

Sudaryti pooperacinių komplikacijų (CCI) ir pooperacinių SUA rodiklių (IL-6, CRB) priklausomybės nuo aminorūgščių koncentracijų regresijos modeliai (žr. 4.21 lentelę). Vertinant bendrą visų aminorūgščių (žr. 4.21 lentelę; 1 modelis) koncentracijų įtaką CCI, gautas determinacijos koeficientas $R^2 = 0,508773$. Taip pat įvertinta aminorūgščių koncentracijų įtaka CRB koncentracijai po operacijos (R^2 koeficientas = 0,417755) ir įtaka IL-6 koncentracijoms po operacijos (determinacijos koeficientas $R^2 = 0,57518$). Gauta statistiškai reikšminga septynių aminorūgščių (Trp, Leu, Lys, Gly, Pro, Ser, Gln) įtaka pooperaciniams SUA rodikliams (IL-6, CRB) ir statistiškai reikšminga dviejų aminorūgščių (Ser, Aaba) įtaka, prognozuojant pooperacines komplikacijas (CCI). Sudarius regresijos modelius atskiroms aminorūgščių grupėms (žr. 4.21 lentelę; 2, 3 ir 4 modeliai) statistiškai reikšmingų įverčių negauta.

4.21 lentelė. Pooperacinių komplikacijų (CCI) ir pooperacinių sisteminio uždegiminio atsako rodiklių (IL-6, CRB) priklausomybės nuo aminorūgščių koncentracijų regresijos modeliai

	Išsamus komplikacijų indeksas		C-reaktyvusis baltymas (Mediana)		Interleukinas 6 (Mediana)	
	Vertė	p reikšmė	Vertė	p reikšmė	Vertė	p reikšmė
1 modelis: visos aminorūgštys						
Sankirtos taškas	69,24	0	141,43	0,32392	-96,20	0,28542
Taurinas (Taur)	-0,13	0,50403	0,35	0,64594	0,48	0,22473
Ornitas (Orn)	-0,01	0,90355	-0,48	0,67077	0,12	0,78586
Treoninas (Thr)	0,11	0,54391	0,51	0,36983	0,36	0,57108
Tirozinas (Tyr)	-0,15	0,45072	0,83	0,45227	0,09	0,87586
Fenilalaninas (Phe)	-0,63	0,27494	-2,86	0,20458	1,37	0,18546
Triptofanas (Trp)	0,15	0,73375	-0,39	0,7648	-1,74	0,00002*
Izoleucinas (Ile)	-0,08	0,7445	-0,99	0,77248	0,95	0,45825
Leucinas (Leu)	0,03	0,91833	0,56	0,79806	-1,81	0,03565*
Lizinas (Lys)	0,08	0,64987	1,77	0,0018*	0,31	0,37179
Glicinas (Gly)	-0,06	0,13043	-0,29	0,49582	0,33	0,00193*
Alaninas (Ala)	0,00	0,88311	0,23	0,30549	-0,26	0,21667
Valinas (Val)	-0,15	0,33076	-0,98	0,34378	0,55	0,30092
Argininas (Arg)	0,15	0,66915	-0,75	0,44805	-0,17	0,51799
Histidinas (His)	-0,02	0,9008	2,59	0,05348	1,11	0,33813
Prolinas (Pro)	0,03	0,45371	0,76	0,01356*	0,78	0,00003*
Serinas (Ser)	-0,27	0,04312*	-0,89	0,58274	-1,79	0,00074*
Asparaginas (Asn)	0,00	0,98771	2,26	0,34553	1,16	0,32727

Glutamo rūgštis (Glu)	0,01	0,815	-0,23	0,05222	0,20	0,11893
Gliutamatas (Gln)	0,00	0,97245	-0,34	0,02582*	0,21	0,14289
Cistationas (Cysth)	5,28	0,0909	47,50	0,12994	5,46	0,28496
Hidroksiprolinas (Hypro)	-0,20	0,75043	-2,43	0,50846	-2,85	0,38325
Asparto rūgštis (Asp)	0,41	0,64484	1,37	0,85067	-0,40	0,64128
1-Metilhistidinas (1-Mhis)	-0,41	0,25638	1,05	0,77726	-0,45	0,41629
3-Metilhistidinas (3-Mhis)	0,44	0,7324	-11,58	0,23103	-0,87	0,61402
α-aminoadipinė r. (AAAA)	-0,66	0,77582	13,00	0,04161	5,86	0,00021*
Citrulinas (Citr)	-0,46	0,16359	-2,43	0,64999	-3,18	0,00001*
α-aminobutirinė r. (Aaba)	0,90	0,02227*	2,52	0,08878	2,36	0,16537
Metioninas (Met)	0,77	0,61476	-9,48	0,00427*	-1,98	0,30758
Determinacijos koeficientas R ²	0,508773		0,417755		0,57518	
2 modelis: Glikogeninės aminorūgštys (Gly, Ala, Val, Arg, His, Pro, Ser, Asn, Glu, Gln, Hydro)						
Determinacijos koeficientas R ²	0,312989		0,229541		0,161517	
3 modelis: Glikogeninės ir ketogeninės aminorūgštys (Thr, Tyr, Phe, Trp, Ile)						
Determinacijos koeficientas R ²	0,219636		0,151629		0,042694	
4 modelis: Aminorūgštys, atspindinčios raumenų metabolizmą (Ile, Leu, Val, 3-Mhis)						
Determinacijos koeficientas R ²	0,224119		0,137221		0,052129	
* p reikšmė >0,05.						

Pritaikytas logistinės žingsninės regresijos modelis trečiame žingsnyje gerai tiko duomenims Gly, Arg, 3MHis (žr. 4.22 lentelę). Likusieji regresoriai buvo atmesti kaip statistiškai nereikšmingi priklausomam kintamajam DGN (diagnozė): tikėtinumų santykio kriterijaus Chi-kvadratas = 26,048, $p = 0,000 < 0,05$. Hosmerio-Lemešou kriterijaus statistikos reikšmė = 4,956, $df = 8$, $p = 0,762 > 0,05$. Nagelkerke R square = 0,468, Cox & Snell R Square = 0,343; visi šie įverčiai statistiškai reikšmingi (>0,2). Teisingai suklasifikuota 87,2 proc. pacientų pagal diagnozę (PDAC) ir 65,2 proc. pacientų pagal diagnozę (Kiti navikai). Vidutinis teisingas diagnozavimo procentas lygus 79 proc. Waldo kriterijus rodo, kad visi į regresijos lygtį įtraukti koeficientai yra statistiškai reikšmingi. Gautas toks modelis:

$$Z = \ln(\text{DGN} = 2/\text{DGN} = 1) = -10,386 + 0,017 * \text{Gly} + 0,047 * \text{Arg} + 0,637 * 3\text{Mhis};$$

$$P(\text{DGN} = 2/\text{DGN} = 1) = \exp(z)/(1 + \exp(z)).$$

Galimybių santykio įvertis regresoriui Gly – 1,017 (95 % pasikliautinis intervalas [1,001; 1,034]), regresoriui Arg – 1,048 (95 % pasikliautinis intervalas [1,005; 1,092]), regresoriui 3Mhis – 1,891 (95 % pasikliautinis intervalas [1,107; 3,231]).

4.22 lentelė. Logistinės žingsninės regresijos modelis kintamajam DGN (PDAC / kiti navikai)

Lygties kintamieji									
		B	S. E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95 % C.I. for EXP(B)	
								Lower	Upper
Žingsnis 1 ^a	Arg	0,058	0,019	9,461	1	0,002	1,060	1,021	1,100
	Constant	-4,50	1,33	11,41	1	0,001	0,011		
Žingsnis 2 ^b	Arg	0,051	0,020	6,33	1	0,012	1,052	1,011	1,094
	@3Mhis	0,590	0,257	5,28	1	0,022	1,804	1,091	2,984
	Constant	-6,83	1,84	13,82	1	0,000	0,001		
Žingsnis 3 ^c	Gly	0,017	0,008	4,54	1	0,033	1,017	1,001	1,034
	Arg	0,047	0,021	4,79	1	0,029	1,048	1,005	1,092
	@3Mhis	0,637	0,273	5,44	1	0,020	1,891	1,107	3,231
	Constant	-10,39	2,80	13,73	1	0,000	0,000		
a) pirmame žingsnyje įtrauktas kintamasis Arg.									
b) antrame žingsnyje įtrauktas kintamasis 3Mhis.									
c) trečiame žingsnyje įtrauktas kintamasis Gly.									

Galiausiai, sudarytas pooperacinių komplikacijų (CCI) ir pooperacinių SUA rodiklių (IL-6, CRB) priklausomybės nuo mitybinių rodiklių (LSMI kategorinis rodiklis + fazės kampo kategorinis rodiklis + LSMI + sarkopenija) ir laboratorinių tyrimų rezultatų (visų tirtų aminorūgščių koncentracijų) regresijos modelis (žr. 4.23 lentelę). Gauti parametru įverčiai nėra statistiškai reikšmingi, $p \geq 0,05$. Vis dėlto pagal gautus parametru įverčius galima spręsti apie atitinkamų rodiklių įtaką tiriamajam rezultatui. Determinacijos koeficientas R^2 nusako, kiek procentų nepriklausomų kintamųjų kitimas paaiškina priklausomo kintamojo kitimą. Pooperacinėms komplikacijoms (CCI) prognozuoti gautas determinacijos koeficientas $R^2 = 0,6688946$ (66,9 %), pooperacinių SUA rodikliams – CRB determinacijos koeficientas $R^2 = 0,7230359$ (72,3 %), interleukinui-6 – determinacijos koeficientas $R^2 = 0,62715$ (62,7 %).

4.23 lentelė. Pooperacinių komplikacijų (CCI) ir pooperacinių sisteminio uždegiminio atsako rodiklių (IL-6, CRP) priklausomybės nuo mitybinių rodiklių ir aminorūgščių koncentracijų regresijos modelis

Rodikliai	Išsamus komplikacijų indeksas		C-reaktyvusis baltymas (Mediana)		Interleukinas-6 (Mediana)	
	Vertė	p reikšmė	Vertė	p reikšmė	Vertė	p reikšmė
Sankirtos taškas	45,815	0,995	42,094	0,638	-96,749	0,762
LSMI (kategorinis rodiklis)	15,580	0,997	46,896	0,891	38,316	0,858
Fazės kampas (kategorinis rodiklis)	-2,654	0,999	41,363	0,889	7,584	0,972
LSMI	0,845	0,998	4,445	0,682	0,636	0,948
Sarkopenija	5,434	0,997	2,435	0,992	-11,294	0,946
Taurinas (Taur)	-0,098	0,998	0,826	0,932	0,313	0,982
Ornitas (Orn)	-0,097	0,999	0,279	0,979	0,310	0,974
Treoninas (Thr)	0,415	0,984	-0,411	0,967	0,066	0,996
Tirozinas (Tyr)	0,095	0,999	3,150	0,889	1,526	0,965
Fenilalaninas (Phe)	-0,959	0,990	-6,751	0,882	1,010	0,970
Triptofanas (Trp)	-0,293	0,999	0,078	0,997	-2,949	0,947
Izoleucinas (Ile)	-0,010	1,000	-1,153	0,970	1,973	0,932
Leucinas (Leu)	-0,210	0,997	-5,355	0,619	-2,856	0,886
Lizinas (Lys)	0,024	0,999	-1,712	0,888	0,494	0,961
Glicinas (Gly)	-0,045	0,997	-0,689	0,810	-0,026	0,995
Alaninas (Ala)	-0,010	0,999	-0,201	0,921	-0,350	0,893
Valinas (Val)	0,144	0,996	3,183	0,759	0,337	0,983
Argininas (Arg)	-0,156	0,999	0,778	0,937	0,632	0,961
Histidinas (His)	0,265	0,987	8,109	0,611	3,956	0,875
Prolinas (Pro)	-0,092	0,998	0,361	0,928	0,600	0,907
Serinas (Ser)	-0,337	0,992	2,235	0,827	-1,272	0,903
Asparaginas (Asn)	-0,193	0,999	3,298	0,864	0,925	0,977
Glutamo rūgštis (Glu)	-0,034	0,996	-0,254	0,920	-0,059	0,980
Glutamatas (Gln)	0,009	0,999	-0,201	0,937	0,037	0,992
Cistioninas (Cysth)	4,713	0,999	89,293	0,826	25,587	0,928
Hidroksiprolinas (Hypro)	-0,377	0,998	0,130	0,999	-6,632	0,934
Asparto rūgštis (Asp)	-0,189	0,996	-4,820	0,887	0,657	0,987

1-Metilhistidinas (1-Mhis)	0,179	0,997	9,404	0,557	1,821	0,910
3-Metilhistidinas (3-Mhis)	-0,542	0,999	-7,829	0,946	-7,937	0,931
α -aminoadipinè r. (AAAA)	-1,130	0,992	10,608	0,922	0,596	0,993
Citrulinas (Citr)	0,226	1,000	-3,691	0,911	-1,402	0,964
α -aminobutirinè r. (Aaba)	0,405	0,997	2,435	0,905	2,622	0,919
Metioninas (Met)	0,328	0,999	-6,541	0,875	-4,260	0,950
Determinacijos koeficientas R^2	0,6688946		0,7230359		0,62715	

5. REZULTATŲ APITARIMAS

Šiame darbe tirta neselektyvi, įprastinėje klinikinėje praktikoje gydomų pacientų grupė. Įvairiems glaudžiai susijusiems PDAC ir kitų periampulinių navikų patogenezės aspektams tirti taikyti klinikinėje praktikoje naudojami ir kai kurie eksperimentiniai tyrimų metodai, išsamus klinikinis pacientų apibūdinimas. Ypatingas dėmesys skirtas dabartinėms neišspręstoms klinikinės praktikos problemoms: vėlyvai ir netiksliai diagnostikai, nepakankamai mitybinių sutrikimų diagnostikai ir gydymui, individualizuotos tiksliosios medicinos sprendimų stokai. Tirta santykinai geresnės prognozės populiacija – pacientai, kuriems nustatyti ankstyvesnių stadijų, operabilūs PDAC ir kiti periampuliniai navikai. Pagrindinis tyrimo tikslas – įvertinti PDAC ir kitų periampulinių navikų patogenezės aspektų (vėžio biologijos, sisteminio uždegimo, mitybinių sutrikimų) ir medicininių intervencijų (imunomitybinio, chirurginio gydymo) sąsajas ir įtaką ligonio išėjimams.

Pagrindinės lygintos pacientų grupės – (a) mitybinės intervencijos ir kontrolinė bei (b) PDAC ir kitų periampulinių navikų. Šios grupės nesiskyrė demografiniais rodikliais ir kitais reikšmingais klinikiniais parametrais. Diagnozės nustatymo amžius, KMI kategorijų pasiskirstymas ir nutukimo dažnis, taip pat mitybinių sutrikimų dažniai šios disertacijos tirtoje imtyje buvo lyginami su publikuotais kitų tyrimų duomenimis, atsižvelgiant į nutukimo paplitimą bendroje Lietuvos populiacijoje [*Organisation for Economic Co-operation and Development*, 2018]. Bendrasis pooperacinių komplikacijų dažnis tirtoje imtyje taip pat atitiko tarptautiniuose tyrimuose nustatytą didelio chirurginio aktyvumo centrams būdingą komplikacijų dažnį: sunkių ankstyvųjų pooperacinių komplikacijų patyrė 34,3 proc. pacientų, komplikacijų dažnis per 30 parų po operacijos siekė 42,1 proc. Bendras komplikacijų dažnis, nustatytas taikant Išsamų komplikacijų indeksą (CCI), šiame tyrime buvo 81,4 proc., tačiau nėra lygintinas su kituose tyrimuose pateikiamu pagal Clavien-Dindo klasifikaciją apskaičiuotu komplikacijų dažniu, nes CCI – tai Clavien-Dindo klasifikacija paremtas, visas pooperacines komplikacijas sumuojantis rodiklis. Šiame tyrime CCI pasirinktas dėl didesnio jautrumo, palyginti su įprastine Clavien-Dindo klasifikacija.

Svarbūs laboratorinių ir instrumentinių tyrimų, mitybinio vertinimo, gydymo ir išeičių vertinimo rezultatai toliau bus aptarti ir palyginti su publikuotais duomenimis.

Aminorūgščių koncentracijų pokyčiai kraujo plazmoje

Metabolomo tyrimų svarba. Biožymenys – tai objektyviai laboratoriniais, instrumentiniais ar kitais tyrimų metodais matuojami biologiniai parametrai, kurie gali būti panaudojami ligų predikcijai, diagnostikai, gydymui parinkti, stebėsenai ar

prognozavimui [Xia, 2013]. Sergančiųjų vėžiu organizmo skysčiuose galima tirti įvairius biožymenis: cirkuliuojančias navikines ląsteles, navikinių ląstelių DNR, egzosomas [Yadav, 2018], serumo baltymus [Marengo, 2014; Ger, 2018; Šileikis, 2016], imuninius rodiklius [Litman-Zawadzka, 2019] ir metabolitus [Fest, 2019; Itoi, 2017; Tumas, 2016]. Pastaraisiais metais biožymenų tyrimams taikomas sisteminis požiūris, mėginius tiriant „omikos“ metodais, t. y. tiriama visa ląstelės, audinio ar organizmo atitinkamų junginių visuma: genomas, transkriptomas, proteomas ar metabolomas. **Metabolomo** terminą 1998 m. S. G. Oliveris ir bendraautorai apibrėžė kaip metabolitų rinkinį, esantį tam tikros rūšies organizme [Tebani, 2018b]. Metabolominiai tyrimai gali būti pranašesni už įprastinius genominius ar transkriptominius tyrimus keliais aspektais (žr. 5.1 lentelę): dėl signalo amplifikacijos „genomas – proteomas – metabolomas“ kryptimi metabolomo tyrimai gali būti kur kas jautresni, atskleidžiant būdingus vėžinių ląstelių bruožus, t. y. šie tyrimai yra „arčiau fenotipo“. Metabolominiai tyrimai gali būti atliekami tiriant vėžinius audinius arba organizmo skysčius, todėl įvairūs metabolitai gali atspindėti ir vėžio biologijos, ir sisteminis vėžio poveikius. Kita vertus, metabolominiai tyrimai turi ir trūkumų. Metabolomą sudaro labai plati visuma chemiškai heterogeniškų junginių, kuriems tirti reikia skirtingų tyrimų metodų; šiuo metu nėra vieno tyrimų metodo, kuriuo galima būtų ištirti visas metabolitų grupes [Kennedy, 2018]. Dažniausiai metabolominiams tyrimams naudojami tyrimų metodai – protonų branduolio magnetinio rezonanso spektroskopija (1H-NMR), skysčių (LC) ar dujų chromatografija (GC) su masių spektrometrija (MS) ir tandeminė masių spektrometrija (MS/MS), tačiau visi šie tyrimų metodai pasižymi skirtingu jautrumu ir specifiskumu įvairioms analizių grupėms, skirtingomis normos ribomis, tiria analites kiekybiškai arba pusiau kiekybiškai, todėl skirtingais metodais gautų rezultatų palyginimas gali būti sudėtingas ar net neįmanomas. Skiriasi ir šių metodų selektyvumas: vieniems metodams reikalingas kryptingas metabolitų identifikavimas (t. y. tyrėjas iš anksto turi žinoti, kuriuos metabolitus tirs), kitais metodais mėginius galima tirti neselektyviai (t. y. galima identifikuoti naujus, iš anksto nenumatytus junginius); vis dėlto pastariesiems metodams (pvz., 1H-NMR) būdingas mažesnis jautrumas. Naujiems metabolitams identifikuoti įprastai reikalingi kitokie tyrimų metodai negu metodo validavimui (t. y. neselektyvus ar pusiau kiekybinis ir selektyvus ar kiekybinis) [Kennedy, 2018]. Galiausiai, metabolominiai tyrimai įprastai atliekami tik specializuotose laboratorijose, jiems atlikti reikia specifinių žinių ir kompetencijų [Tebani, 2018b]. Vis dėlto, plečiantis metabolomo tyrimų apimtims, pastaraisiais metais sukurta nešiojamų, realiu laiku (pvz., operacijos metu) pritaikomų metabolominių tyrimų įrenginių, pvz., iKnife, kuriuo galima tirti operacijos metu išgarintus audinius masių spektrometrijos būdu [Heaney, 2017; St

John, 2017]. Metabolomo „artumas fenotipui“ taip pat turi neigiamų pasekmių: metabolomą gali lemti daugelis su tiriamą patologija nesusijusių veiksnių, įskaitant metabolitų koncentracijų svyravimus priklausomai nuo paros laiko (cirkadinio ritmo), išorinius veiksnius (pvz., dietos, vaistų, ėminio surinkimo technikos poveikis) ir vidinius nesusijusius paciento veiksnius (pvz., gretutiniai susirgimai, fizinė paciento būklė). Dėl šios priežasties labai svarbu metodų standartizavimas ir tinkamas pacientų apibūdinimas, suskirstymas, atranka tyrimams (t. y. homogeniškų grupių sudarymas arba susijusių veiksnių įtakos eliminavimas) [Long, 2018]. Kai kurie metabolitai nestabilūs transportuojant, saugant ar veikiant temperatūrai, pvz., Trp ir Hcy sujungiami su plazmos baltymais, todėl šių metabolitų kiekybiniam įvertinimui reikalingi papildomi metodai, o Gln, Asn ir kai kurių kitų metabolitų koncentracijos dėl spontaninio skilimo gali sumažėti, saugant mėginius ilgesnį laiką [Tebani, 2018a]. Dėl šių priežasčių kai kurie autoriai klinikinėje praktikoje validuotuose metoduose rekomenduoja taikyti tik stabilių analizių tyrimus [Long, 2018; Kennedy, 2018].

5.1 lentelė. Metabolominių žymenų pranašumai ir trūkumai

Metabolominių žymenų pranašumai	Metabolominių žymenų trūkumai
<ul style="list-style-type: none"> ● „Arčiau fenotipo“, todėl geriau atspindi reikšmingus pakitimus ir galutinius daugelio veiksnių poveikius. ● Signalo amplifikacija, palyginti su genominiiais ir proteominiiais žymenimis. ● Visapusiškumas: gali apimti ir vėžio biologijos, ir sisteminio vėžio poveikio aspektus. 	<ul style="list-style-type: none"> ● Labai plati analizių įvairovė, reikalaujanti skirtingų tyrimų ir (ar) analizavimo metodų ir apsunkinanti rezultatų analizavimą ir interpretaciją. ● Sudėtingi tyrimų metodai, reikalaujantys specializuotų žinių ir specializuotos diagnostinės aparatūros. ● Didelis koncentracijų variabilumas, priklausomai nuo daugelio veiksnių: paros laiko, išorinių veiksnių (pvz., dietos, vaistų, ėminio surinkimo technikos), vidinių paciento veiksnių (pvz., gretutinių susirgimų, fizinės būklės). ● Ribotas kai kurių analizių stabilumas transportuojant ir saugant mėginį (pvz., kai kurių aminorūgščių).

Kiekybinio aminorūgščių tyrimo kraujo plazmoje privalumai ir trūkumai. Šiame tyrime kaip eksperimentinis metabolominis tyrimas pasirinktas kiekybinis aminorūgščių tyrimas kraujo plazmoje. Aminorūgščių kaip svarbios metabolitų grupės tyrimų vaidmuo nustatytas parengus metabolominių tyrimų kasos vėžio srityje apžvalgą [Tumas, 2016a; Tumas, 2015b]. Disertacijos rengimo metu publikuota sisteminė metabolominių kasos vėžio biožymenų apžvalga patvirtino šio pasirinkimo tikslingumą: nustatytos kelių šimtų įvairių metabolitų ir jų grupių sąsajos su kasos vėžiu, tačiau dažniausiai stebėta sąsaja su sistemėmis aminorūgščių koncentracijomis, ypač Glu ir His [Long, 2018]. Aminorūgštys labai svarbios PDAC biologijoje: pastaraisiais metais nustatytas ne tik Gln, bet ir kitų aminorūgščių vaidmuo šio vėžio biologijoje. Be to, tam tikros aminorūgštys gali atspindėti sisteminius vėžio poveikius, pvz., šakotos grandies aminorūgštys ir 3-metilo histidinas susiję su raumenų būkle ir gali atspindėti sarkopeninius kasos vėžio poveikius [Mayers, 2014; Katagiri, 2018].

Pasirenkant tyrimų metodą, svarbus ir tiriamas mėginys. Sveiko žmogaus organizme aminorūgštys filtruojamos inkstų glomeruluose ir beveik visas filtratas (maždaug 95 proc.) yra reabsorbuojamas inkstų kanalėliuose. Aminorūgščių koncentracijų padidėjimas šlapime gali atsirasti dėl smarkiai padidėjusios aminorūgščių koncentracijos kraujyje (pertekliaus hiperaminoacidurija) arba sutrikus inkstų kanalėlių funkcijoms (inkstų tubulinė acidozė, Fanconio sindromas) [Guasch-Ferré, 2016]. Aminorūgščių koncentracijų sumažėjimui šlapime nustatyti reikia ypač jautrių metodų. Dėl šių priežasčių šlapimo mėginio tinkamumas metabolominiams sergančiųjų PDAC ir kitais periampuliniais navikais tyrimams yra abejotinas [Delphan, 2018]. Šioje disertacijoje pasirinktas mėginys – kraujo plazma. Palyginti su kraujo serumu, aminorūgščių tyrimas kraujo plazmoje geriau atspindi nestabilių aminorūgščių koncentracijas (plazma tyrimui ruošiama iškart, o serumas – tik atsiskyrus fibrinogenui). Plazmos aminorūgščių koncentracijas veikia apykaita įvairiuose audiniuose, todėl tiriant vėžiu sergančius pacientus vertinama ne tik vėžinio audinio medžiagų apykaita ir sisteminis poveikis organizmui, bet ir įvairių organų funkcijos sutrikimai bei gretutinės ligos (pvz., diabetas, inkstų ar kepenų nepakankamumas). Kiekybiniu tyrimu matuojamos vertės tikslesnės, todėl galima kur kas tiksliau palyginti įvairias išsamiai fenotipuotas pacientų grupes. Vertinant aminorūgščių koncentracijų kitimus, svarbios ne tik absoliučios vertės, bet ir atskirų aminorūgščių ar jų grupių santykiai.

Nustatyti reikšmingi aminorūgščių koncentracijų kraujo plazmoje pokyčiai. Atlikus kiekybinį aminorūgščių kraujo plazmoje tyrimą, šioje disertacijoje nustatyti reikšmingi 11 aminorūgščių koncentracijų pakitimai (Thr, Asn, Gln, Gly, Citr, Aaba, CystH, Lys, His, 3MHis, Arg), lyginant PDAC ir kitų

periampulinių navikų grupes. Pagrindinis šio palyginimo tikslas buvo nustatyti PDAC būdingus sisteminius aminorūgščių plazmoje žymenis; dėl mažo pacientų skaičiaus nebuvo galima įvertinti kiekvieno retesnio kasos vėžio ar ikivėžinio naviko tipo, taip pat lėtinio pankreatito, imituojančio kasos navikus, sąsajų su aminorūgščių koncentracijomis kraujų plazmoje.

5.2 lentelė. Pacientų, sergančių kasos vėžiu, aminorūgščių koncentracijų organizmo skysčiuose tyrimai (literatūros apžvalga)

	Identifikuotos reikšmingos aminorūgštys	Lygintos pacientų imtys	Pacientų skaičius	Metodo selektyvumas	Metodas	Mėginys	Nevalgius imtas mėginys	Vidinis standartas
Šios diserta- cijos duomenys	Thr, Asn, Gln, Gly, Citr, Aaba, Cysth, Lys, His, 3MHis, Arg	PC vs. PAN	39 vs. 31	Sel	LC	pl	taip	taip
Mayerle, 2018	Pro, His	PC vs. LP	271 vs. 282	NSel	LC/MS	SER	NA	ne
Lindahl, 2017	Glu	PC vs. LP	64 vs. 53	NSel	LC/MS	SER	taip	taip
Itoi, 2017	Thr, Glu, His, Gln	PC vs. BTC ir PAN	140	NSel	CE/MS	SER	NA	taip
Hirata, 2017	His	PC vs. SK	55 vs. 58	Sel	GC/MS	SER	taip	taip
Xie, 2015	Glu	PC vs. SK	100 vs. 100	NSel	GC ir LC/MS	pl	NA	taip
Fukutake, 2015	Ser, Asn, Ala, Ile, His, Trp	PC vs. SK	360 vs. 8 372	Sel	LC/MS	pl	taip	ne
Kobayashi, 2013	His	PC vs. SK	85 vs. 83 vs. 23	NSel	GC/MS	SER	NA	taip
Davis, 2013	Thr, Trp, Tau	PC vs. SK vs. PAN	32 vs. 32 vs. 25	NSel	1H-NMR	šlap		taip
Zhang, 2012	Ala, Glu, Gln, His, Ile, Lys, Tyr, Phe, Val	PC vs. LP vs. SK	19 vs. 20 vs. 20	NSel	1H-NMR	SER	taip	ne
Napoli, 2012	Leu	PC vs. SK	33 vs. 54	NSel	1H-NMR	šlap		ne

Bathe, 2011	Glu, Phe	PC vs. PAN	14 vs. 14	NSel	1H-NMR	SER	taip	ne
Urayama, 2015	Lys, Gln, Phe	PC vs. SK	NA	NSel	GC/MS ir LC/MS	pl	taip	taip
Sugimoto, 2010	Leu, Ile, Trp, Val, Glu, Phe, Gln, Asp	PC vs. burnos, krūties vėžys vs. SK	18 vs. 110 vs. 87	NSel	CE/MS	seilės	taip	taip
OuYang, 2011	Ile, Leu	PC vs. SK	17 vs. 23	NSel	1H-NMR	SER	NA	ne
Michálková, 2018	Gln, Ala, Val, Lys, His, Ile, Glu	PC vs. SK	10 vs. 10	NSel	1H-NMR	pl	NA	ne
Fujiwara, 2014	Ala	PC su kacheksija ir be jos	9 vs. 12	NSel	GC/MS	SER	taip	ne
Lin, 2016	Asn, Glu, Thr, Phe (ikivėžiniai vs. SK); Asn, Glu, Gly, Ile, Leu, Phe, Tyr, Val (PC vs. SK)	PDAC žiurkių modeliai, PC vs. ikivėžiniai vs. SK	60 vs. 60 vs. 10	NSel	1H-NMR	SER	taip	ne
Fest, 2019	Gln, His	Perspektyvūs imčių atvejo ir kontrolės, ikidiagnostinis	444 vs. 444	Sel	1H-NMR	SER	NA	taip
Katagiri, 2018	Ile, Leu, Val	Perspektyvūs imčių atvejo ir kontrolės, ikidiagnostinis	170 vs. 170	Sel	LC/MS	pl	NA	taip
Mayers, 2014	Ile, Leu, Val	Perspektyvūs imčių atvejo ir kontrolės, ikidiagnostinis	454 vs. 908	Sel	LC/MS	pl	NA	taip

Santrumpos: PC – kasos vėžys, LP – lėtinis pankreatitas, BTC – tulžies takų vėžys, SK – sveika kontrolė, PAN – periampuliniai navikai; LC – skysčių chromatografija, MS – masių spektrometrija, CE – kapiliarinė elektroforezė, GC – dujų chromatografija, 1H-NMR – protonų branduolio magnetinio rezonanso spektroskopija; NSel – neselektyvus, Sel – selektyvus; SER – serumas, pl – plazma, šlap – šlapimas.

Tyrimo rezultatai palyginti su anksčiau publikuotų tyrimų rezultatais (žr. 5.2 lentelę). Iki šiol atliktuose aminorūgščių koncentracijų ir kasos vėžio sąsajų tyrimuose sergantieji kasos vėžiu lyginti su įvairiomis kontrolinėmis grupėmis:

sveikais asmenimis (n = 11), sergančiaisiais lėtiniu pankreatitu (n = 3) ar kitų rūšių vėžiu (n = 2), gerybiniais kasos navikais (n = 3); kai kuriuose tyrimuose lygintos trys grupės. Taip pat atlikti trys plačios apimties perspektyvieji imčių atvejo ir kontrolės tyrimai, kuriuose aminorūgščių koncentracijų pakitimai identifikuoti kaip ikidiagnostinis, predikcinis kasos vėžio žymuo. Viename tyrime lyginti sergančiųjų kasos vėžiu, kuriems nustatyta kacheksija, ir sergančiųjų kasos vėžiu, kuriems kacheksija nenustatyta, duomenys. Minėtinas tyrimas, kuriame negrinėti žiurkių PDAC modeliai. Didelė dalis tyrimų neturėjo tinkamo taikyto metodo ir pacientų imties aprašo, pvz., nenurodyta, kokiomis sąlygomis surinkti mėginiai (dėl dietos ir paros laiko įtakos mėginius aminorūgščių tyrimams labai svarbu surinkti ryte, pacientui nevalgius). Tiriant serumo ar plazmos mėginius, ne visada metodo apraše buvo nurodoma, ar mėginys surinktas nevalgius; tokios informacijos trūko 10 straipsnių. Be to, tirtos nepakankamai apibūdintos ir heterogeniškos pacientų imtys: dažnai nenurodoma, kokie vėžio tipai sudarė kasos vėžių kategoriją, kokios buvo skirtingų vėžio stadijų proporcijos ir jų įtaka koncentracijoms, koks buvo kitų aminorūgščių koncentracijas galimai lemiančių veiksnių (pvz., diabeto, nutukimo, mitybinių sutrikimų) pasiskirstymas imtyse ir kaip šie veiksniai lėmė nustatytas koncentracijas. Naudoti įvairūs, dažniausiai neselektyvūs (16 iš 21 tyrimo) tyrimų metodai. Tirtų pacientų skaičius (diagnozė – kasos vėžys) svyravo nuo 10 iki 454 atvejų. Dažniausiai tirti serumo mėginiai (n = 12), kitais atvejais – plazmos (n = 6), šlapimo (n = 2), seilių (n = 1) mėginiai. Dėl tyrimų skirtumų gautus rezultatus sunku palyginti.

Trijuose tyrimuose lygintos sergančiųjų PDAC ir pacientų, kuriems diagnozuotos gerybinės kasos ligos, grupės; šiuose tyrimuose nustatyti reikšmingi septynių aminorūgščių koncentracijų skirtumai: Thr, Glu, His, Gln, Trp, Tau, Phe. Dar trijuose tyrimuose lygintos sergančiųjų kasos vėžiu ir sergančiųjų lėtiniu pankreatitu grupės; nustatyti reikšmingi Pro, His, Glu, Ala, Gln, Ile, Lys, Tyr, Phe, Val koncentracijų skirtumai. Abiejose grupėse kaip žymenys identifikuotos Glu, His ir Phe, kitos aminorūgštys tarp grupių nepersidengia. Šioje disertacijoje, lyginant PDAC ir kitų periampulinių navikų (įskaitant gerybinius kasos navikus ir lėtinį pankreatitą) grupes, nustatyti 11 aminorūgščių koncentracijų skirtumai: Thr, Asn, Glu, Gly, Citr, Aaba, CystH, Lys, His, 3MHis, Arg. Bendros šioje disertacijoje ir kituose tyrimuose identifikuotos aminorūgštys – Thr, Glu, Lys ir His. Apibendrinus visų tyrimų, kuriuose buvo tiriami kraujo mėginiai sergantiesiems kasos vėžiu, ir šios disertacijos duomenis (žr. 5.3 lentelę), dažniausiai identifikuota aminorūgštis – His (n = 9), taip pat dažnai identifikuota Glu (n = 8), Gln (n = 6) ir Ile (n = 5). Pažymėtina, kad šios keturios aminorūgštys kaip dažniausias žymuo identifikuotos ir sisteminėje metabolominių tyrimų sergantiesiems kasos vėžiu apžvalgoje [Long, 2018], o Gln ir His – šiais metais publikuotame plačios apimties

perspektyviajame imčių atvejo ir kontrolės tyrime [Fest, 2019]. Kai kurios šioje disertacijoje tirtos aminorūgštys nebuvo tiriamos kituose publikuotuose tyrimuose (Citr, Aaba, 3Mhis), todėl negalime palyginti šios disertacijos duomenų su publikuotaisiais.

5.3 lentelė. Tyrimų, kuriuose atitinkamos aminorūgšties koncentracijų pokyčiai serume ar plazmoje identifikuoti kaip galimas kasos vėžio žymuo, skaičius (lentelė sudaryta 5.2 lentelėje nurodytų publikuotų tyrimų ir šios disertacijos duomenų pagrindu)

Aminorūgštis	Tyrimų skaičius
His	9
Glu	8
Gln	6
Ile	6
Lys	4
Asn	3
Ala	3
Phe	3
Thr	2
Val	3
Gly	2
Pro	1
Ser	1
Trp	1
Tyr	1
Leu	2
Citr	1
Aaba	1
3MHis	1
Arg	1

Išnagrinėjus publikuotų kiekybinių ar pusiau kiekybinių aminorūgščių tyrimų duomenis, nustatyta, kad atlikus daugelį tyrimų gauti diskordantiški duomenys (t. y. viename tyrime sergantiesiems kasos vėžiu nustatyta padidėjusi atitinkamos aminorūgšties koncentracija, kitame – sumažėjusi; žr. 5.4 lentelę). Konkordantiški visų tyrimų duomenys gauti His, Val, Gln, Ala, Pro, Asn, Tyr, Lys, lyginant sergančiųjų kasos vėžiu ir sveikų asmenų grupes, ir Gln, Ala, His, Pro, Asn, Thr, Lys, lyginant sergančiųjų PDAC ir kitais periampuliniais navikais grupes. Diskordantiški duomenys gauti Arg, Glu, Ile, Leu aminorūgščių koncentracijoms.

5.4 lentelė. Aminorūgščių koncentracijų plazmoje ar serume pokyčių konkordantiškumas publikuotų tyrimų ir šios disertacijos duomenimis

	Aminorūgštys						Šios disertacijos duomenys					
	PC vs. SK						PC vs. GKL arba LP				Konkordan- tiškumas: PC vs. SK	Konkordan- tiškumas: PC vs. CP
Metodai	LC/MS kiekybinis	GC/MS, pusiau kiekybinis	GC/MS/MS, kiekybinis	1H-NMR, pusiau kiekybinis	1H-NMR, pusiau kiekybinis	LC/MS ir GC/MS						
Authors	Fukutake, 2015	Kobayashi, 2013	Hirata, 2017	OuYang, 2011	Zhang, 2012	Xie, 2015	Bathe, 2011	Mayertle, 2018	Zhang, 2012			
Ala	↓				↓			↓	↓	++	++	
Arg	↓						↓	↑	↓		D	
His	↓	↓	↓		↓		↓		↓	++++	++	
Pro	↓					↓		↓	↓	++	++	
Asn	↓	↓					↓	↓	↓	++	++	
Glu					↓	↑	↓	↑		↓	D	
Gln		↓			↓	↓		↓	↓	↓	+++	
Tyr	↓	↓							↓	++		
Thr	↓						↓	↓	↓		++	
Lys	↓				↓		↓	↓		↓	++	
Ile				↑	↓				↓	D		
Leu	↓			↑	↓				↓	D		
Val	↓	↓			↓	↓			↓	++++		
Met	↓	↓								++		

*Tirtos tik 4 aminorūgštys.

Santrumpos: PC – kasos vėžys, LP – lėtinis pankreatitas, SK – sveika kontrolė, PAN – periampuliniai navikai; LC – skysčių chromatografija, MS – masių spektrometrija, GC – dujų chromatografija, ¹H-NMR – protonų branduolinio magnetinio rezonanso spektroskopija.

Galimos kelios identifikuotų aminorūgščių ir jų koncentracijų diskordantiškumo priežastys: a) naudoti skirtingi tyrimų metodai, b) pacientams nustatytos kitos aminorūgščių koncentracijas lemiančios būklės (pvz., mitybiniai sutrikimai), c) metodologinės problemos.

Šioje disertacijoje nustatyta, kad aminorūgščių koncentracijos kraujo plazmoje reikšmingai koreliavo su PDAC stadija, pastebėti būdingi aminorūgščių koncentracijų kitimai, priklausomai nuo stadijos. Panagrinėjus aminorūgščių koncentracijų priklausomybės nuo vėžio stadijos kreives, nustatytos kelių formų kreivės (žr. 4.9 pav.): mažėjančios koncentracijos priklausomai nuo stadijos (His), didėjančios koncentracijos, priklausomai nuo stadijos (Pro), ir U formos kreivės (Thr, Lys, Arg, Gly, Ser, Asn). Galimų palyginti duomenų literatūroje nerasta, nes tyrimų, kuriuose būtų tirta aminorūgščių koncentracijų dinamika arba atlikti skirtingų stadijų vėžiu sergančiųjų pacientų palyginimai, iki šiol nebuvo atlikta. Šie aminorūgščių koncentracijų kitimai, priklausomai nuo vėžio stadijos, apsunkena aminorūgščių koncentracijų vertinimus publikuotuose tyrimuose: jei toje pačioje tiriamųjų grupėje tiriami įvairių stadijų pacientai, gaunamos vidutinės aminorūgščių koncentracijų vertės.

Panagrinėjus 5.4 lentelės duomenis matyti, kad diskordantiški duomenys dažniau gauti tyrimus atliekant ¹H-NMR metodu; šis metodas pasižymi neselektyvumu ir mažesniu jautrumu ir gali būti netinkamas sumažėjusioms aminorūgščių koncentracijoms identifikuoti [He, 2017]. Pastebima bendroji tendencija – daugelio aminorūgščių koncentracijų sumažėjimas, sergant kasos vėžiu. Palyginus plazmos aminorūgščių koncentracijas sergančiųjų krūties, storosios žarnos ir kasos vėžiu plazmoje, nustatyta, kad šakotos grandies aminorūgščių koncentracijų sumažėjimas būdingas visoms vėžio rūšims, tačiau bendrasis visų tirtų aminorūgščių koncentracijos sumažėjimas būdingas tik kasos vėžiui [Bi, 2017].

Sergančiųjų vėžiu aminorūgščių koncentracijoms plazmoje įtakos turi vėžio biologijos ypatumai [Mehta, 2017]. Įvairių rūšių vėžiui būdingi skirtingi metabolinio perprogramavimo aspektai, kuriuos lemia skirtingi genetiniai pakitimai ir mikroaplinkos poveikis [Blum, 2014; Bozzetti, 2016; Szpetnar, 2014; Daemen, 2015]. Tiriant PDAC ir plaučių vėžio kultūras, nustatyta, kad PDAC ląstelės kur kas mažiau priklausomos nuo šakotos grandies aminorūgščių (angl. *branched-*

chain aminoacids, BCAA) apykaitos negu plaučių vėžio ląstelės [Selwan, 2017]. Anksčiau aptartuose pastarųjų metų tyrimuose nustatyta, kad PDAC ląstelių apykaitai daug reikšmės turi įvairios aminorūgštys, pvz., Gln [Ying, 2016], prolinas ir glicinas [Olivares, 2017], serinas [Maddocks, 2017]. Šiuo metu daugelio aminorūgščių, įskaitant ir tas, kurių koncentracijų pakitimai susiję su vėžio diagnoze ar išplitimu, reikšmė vėžio biologijoje nėra aiški, reikia tolesnių išsamesnių tyrimų. Neatlikta ir tyrimų, kuriuose būtų palyginti įvairūs molekuliniai PDAC potipiai ir sisteminiai biožymenys – aminorūgščių ar kitų metabolitų koncentracijos plazmoje.

Šioje disertacijoje taip pat nustatyta keturių aminorūgščių priklausomybė nuo mitybinio vertinimo ir sisteminio uždegimo rodiklių (Ala, Glu, Aaba, Lys). Mitybinių sutrikimų turintiems pacientams būdingos mažesnės šių aminorūgščių koncentracijos kraujo plazmoje. Šiuo metu publikuotas tik vienas tyrimas, kuriame tirti PDAC pacientai (vieniems iš jų diagnozuota kacheksija, kitiems – kacheksija nediagnozuota); pacientams, kuriems diagnozuota kacheksija, nustatytos mažesnės Ala koncentracijos serume. 2014 m. publikuotas plačios apimties J. R. Mayerso ir bendraautorių atvejo ir kontrolės tyrimas, kuriame panaudoti keturių perspektyviųjų imčių tyrimų duomenys. Nustatyta, kad šakotos grandies aminorūgščių koncentracijos padidėjimas kraujo plazmoje yra susijęs su du kartus didesne kasos vėžio rizika. Šios sąsajos stipriausios tiriant mėginius, kurie surinkti maždaug 2–5 metai prieš nustatant diagnozę. BCAA koncentracijos plazmoje padidėja ir diabeto atveju, todėl tyrimo rezultatai koreguoti pagal diabeto diagnozę. Daroma išvada, kad išlieka ta pati BCAA koncentracijų ir kasos vėžio rizikos asociacija. Ištyrus pelių modelius, atkartoti žmonių imtyse atlikto tyrimo rezultatai; nustatyta, kad pagrindinis BCAA šaltinis – periferinių audinių, ypač skeleto raumenų, baltymų katabolizmas. Šis gausiai cituojamas tyrimas akivaizdžiai parodė, kad aminorūgščių koncentracijų matavimas galėtų būti panaudojamas kaip predikcinis kasos vėžio žymuo [Mayers, 2014]. Aptarto tyrimo rezultatus atkartoję ir pastaraisiais metais atliktas plačios apimties atvejo ir kontrolės tyrimas, kuriame ištirti 30 329 pacientai. Per 16,4 m. šioje imtyje diagnozuota 170 kasos vėžio atvejų, nustatyta 2,43 kartus didesnė kasos vėžio rizika pacientams, kuriems padidėjusios BCAA koncentracijos plazmoje. Kaip ir R. J. Mayerso ir bendraautorių atliktame tyrime, sąsaja buvo priklausoma nuo laiko iki kasos vėžio diagnozės: didžiausios koncentracijos stebėtos mėginiuose, surinktuose 10 metų iki diagnozės [Katagiri, 2018].

Šakotos grandies aminorūgštys (angl. *branched-chain amino acids*, BCAA) – būtinosios aminorūgštys, kurias sveikas žmogus turi gauti su maistu. Patekusios į ląstelę, šios aminorūgštys panaudojamos baltymų sintezei arba metabolizuojamos: šakotos grandies aminorūgščių transferazė (angl. *branched-chain amino acid*

transferase, BCAT) amino grupę perkelia į α -ketogliutaratą, susidaro gliutamatas ir šakotos grandies α -ketorūgštis (angl. *branched chain α -ketoacid*, BCKA). Alanino transaminazė katalizuoja gliutamato amino grupės perkėlimą į piruvatą, susidaro alaninas ir α -ketogliutaratas. BCKA gali būti oksiduojama toje pačioje ląstelėje ar su kraujotaka pernešama į kitas ląsteles ir oksiduojama, veikiant šakotos grandies α -ketorūgščių dehidrogenazei (angl. *branched-chain-ketoacid dehydrogenase*, BCKD). Galutiniai BCAA oksidacijos produktai – Krebso ciklą papildantys metabolitai (anaplerozės reakcijos) [Holeček, 2018]. Gliutamatas panaudojamas anaplerozės reakcijoms arba verčiamas gliutaminu, o alaninas – svarbus gliukoneogenezės substratas. Normaliomis sąlygomis BCAA oksidacija skeleto raumenyse sudaro 6–7 proc. organizmo bioenergetinių poreikių, tačiau, suaktyvėjus skeleto raumenų katabolizmui dėl vėžio kacheksijos, BCAA oksidacija gali sudaryti iki 20 proc. bioenergetinių poreikių. BCAA sudaro apie 18 proc. miofibrilinių baltymų struktūroje, o didžiausias BCAT aktyvumas yra skeleto raumenyse, todėl, suaktyvėjus skeleto raumenų katabolizmui, BCAA ir BCKA koncentracijos kraujo plazmoje padidėja [O'Connell, 2013]. Kacheksijai būdingas BCAA koncentracijų sumažėjimas kraujo plazmoje [Kitagawa, 2017]. Manoma, kad tai lemia sumažėjusi raumenų masė ir BCAA atsargos skeleto raumenyse [Bi, 2017]. Populiaciniuose tyrimuose nustatyta, kad raumenų masė koreliuoja su šakotųjų aminorūgščių (leucinas, izoleucinas, valinas) koncentracija bei šakotųjų ir gliukogeninių aminorūgščių (alaninas, glicinas bei serinas) koncentracijų plazmoje santykiais [Jourdan, 2012]. Kitame minėtina tyrime nustatytas ryšys tarp raumenų masės sumažėjimo dėl rūkymo ir mažesnių BCAA koncentracijų serume [Tomoda, 2014]. Vis dėlto kai kuriuose tyrimuose nustatyti prieštaringi aminorūgščių koncentracijų plazmoje ir kacheksijos rezultatai: M. Kitagawa ir bendraautorai (n = 21) nustatė atvirkštinę sąsają tarp būtinųjų aminorūgščių koncentracijų plazmoje, ypač leucino ir izoleucino, ir skeleto raumenų masės sumažėjimo, t. y. pacientams, kuriems nustatyta mažesnė skeleto raumenų masė, buvo būdingos aukštesnės BCAA koncentracijos serume [Kitagawa, 2017], o M. P. Cala ir kt. (n = 15) nustatė reikšmingus Arg, Trp ir Thr skirtumus (ir nenustatė jokių BCAA skirtumų) [Cala, 2018]. Pažymėtina, kad abiejuose šiuose tyrimuose tirta mažai pacientų (n = 21 (M. Kitagawos ir bendraautorų tyrime) ir n = 15 (M. P. Calos ir kt. tyrime)), o pacientų imtys buvo labai heterogeniškos pagal vėžio diagnozę (įvairios gastrointestinalinio vėžio rūšys, sarkoma). Įvairioms vėžio rūšims būdingi skirtingi aminorūgščių koncentracijų pokyčiai kraujo plazmoje, todėl šiuose tyrimuose neįmanoma atskirti vėžio biologijos ir kacheksijos poveikio aminorūgščių koncentracijoms. Kitame minėtina tyrime taip pat tirti pacientai, sergantys įvairių rūšių vėžiu, tačiau

išskirtos kacheksijos, prekacheksijos, pacientų, kuriems nenustatyta kūno masės pokyčių, ir kontrolinė sveikų asmenų grupės leido identifikuoti reikšmingesnius skirtumus: lyginant vėžio kacheksijos ir sveikų asmenų grupes, nustatytas Lys, Ile, Tyr, 1MHis koncentracijų padidėjimas ir Leu, Glu bei Ala koncentracijų sumažėjimas kacheksijos grupėje. Palyginus kacheksijos ir prekacheksijos grupes, nustatytas 1MHis, Tyr koncentracijų padidėjimas ir Leu, Glu, Ala, Gln, Met, Gly, Thr koncentracijų sumažėjimas kacheksijos grupėje. Palyginus prekacheksijos ir stabilus kūno svorio pacientų grupes, nustatytas Tyr, Glu, Gln, Met, Ala, Leu, Ile, Gly, Thr, Lys koncentracijų padidėjimas prekacheksijos grupėje. Tirtos ir aminorūgščių koncentracijos šlapime; lyginant kacheksijos ir kontrolines grupes, nustatytas Phe, 1Mhis, Gly, Trp koncentracijų padidėjimas ir Ile, Leu, Ser, Val koncentracijų sumažėjimas kacheksijos grupėje [Yang, 2018]. Nors šis tyrimas taip pat turi svarbių metodologinių trūkumų (pvz., tirtos 1-metilo histidino koncentracijos, tačiau šis metabolitas žmogaus organizme yra išimtinai egzogeninės kilmės, gaunamas su maistu, todėl negali atspindėti skeleto raumenų apykaitos), tyrimas akivaizdžiai demonstruoja šakotos grandies ir kai kurių kitų su skeleto raumenų apykaita susijusių aminorūgščių (alanino ir gliutamato) koncentracijų dinamiką, vystantis kacheksijai: prekacheksijos metu dėl suaktyvėjusio skeleto raumenų katabolizmo stebimos padidėjusios BCAA, Glu ir Ala koncentracijos, o kacheksijai išsivysčius pastebimos sumažėjusios atitinkamų aminorūgščių koncentracijos, galimai dėl sumažėjusios skeleto raumenų masės. Dar viename minėtina tyrimo buvo tiriama sergančiųjų storosios žarnos vėžiu BCAA koncentracijų šlapime sąsaja su KMI, fiziniu aktyvumu ir KT pamatuotu skeleto raumenų indeksu; statistiškai reikšmingos koreliacijos tarp šių rodiklių nenustatyta [Delphan, 2018].

Šioje disertacijoje nenustatyta BCAA sąsaja su mitybiniais rodikliais ir sutrikimais, tačiau nustatyti skeleto raumenų apykaitai svarbių aminorūgščių – Ala, Glu – koncentracijų skirtumai. Svarbu tai, kad šioje disertacijoje tirta homogeniška pacientų populiacija (pacientai, kuriems diagnozuotas operabilus kasos vėžys) ir nustatyta reikšminga sąsaja tarp Ala, Glu, Aaba ir Lys koncentracijų sumažėjimo ir įvairiais metodais įvertintų mitybinių sutrikimų: fazės kampo (Ala, Glu, Aaba), juosmens skeleto raumenų indekso LSMI (Alaa, Glu), sarkopenijos (Lys, Glu). Pažymėtina, kad Ala ir Glu koncentracijų sumažėjimas nustatytas ir Q. J. Yango ir bendraautorių atliktame tyrimo, tiriant įvairių rūšių vėžiu sergančius pacientus, kuriems diagnozuota kacheksija [Yang, 2018], o Ala koncentracijos sumažėjimas – Y. Fujiwaros ir bendraautorių atliktame tyrimo (tirti sergantieji kasos vėžiu, kuriems diagnozuota kacheksija) [Fujiwara, 2014]. Be to, šioje disertacijoje nustatyta statistiškai reikšminga priklausomybė tarp PDAC diagnozės ir 3-metilo histidino. 3-metilo histidinas (3Mhis) – svarbus skeleto raumenų apykaitos

biožymuo. Ši aminorūgštis sintetinama tik skeleto raumenyse ir į kraujotaką išskiriama, vykstant skeleto raumenų proteolizei, todėl skeleto raumenys yra vienintelis endogeninis 3MHis šaltinis. Egzogeninis 3MHis šaltinis – mėsos ir žuvies produktai laikantis dietos, tačiau ši dalis yra daug mažesnė negu endogeninio 3MHis dalis. Apskaičiuota, kad valgančių mėsą pacientų plazmos mėginyje, imtame ryte, pacientams nevalgius, 80 proc. 3MHis yra endogeninės kilmės. Kitas histidino derivatas – 1-metilo histidinas, sintetinamas gyvūnų, o ne žmogaus skeleto raumenyse, todėl 1MHis gali būti naudojamas kaip mėsos vartojimo rodiklis. Tokiu būdu galima išdiferencijuoti, ar padidėjusi 3MHis koncentracija kraujo plazmoje yra skeleto raumenų proteolizės, ar gausaus mėsos vartojimo ir neteisingai surinkto kraujo mėginio rezultatas [Kochlik, 2018]. Kituose publikuotuose tyrimuose 3Mhis koncentracijos netirtos, todėl šioje disertacijoje stebėtą 3MHis sąsają su PDAC diagnoze vertinti sunku; tikėtina, kad šis rodiklis susijęs su sarkopeniniu kasos vėžio poveikiu, tačiau reikalingi išsamesni tyrimai. Vertinant BCAA koncentracijų dinamiką publikuotuose perspektyviuosiuose imčių tyrimuose ir šioje disertacijoje, galima spėti, kad BCAA koncentracijų kitimai yra labai priklausomi nuo kasos vėžio stadijos (ikidiagnostinė / podiagnostinė) ir sarkopenijos, todėl 3Mhis tyrimai galimai tiksliau atspindi pacientų, kuriems jau diagnozuotas kasos vėžys (podiagnostinės imtys), skeleto raumenų apykaitos aktyvumą.

Insulinas reguliuoja BCKD aktyvumą, o rezistentiškumas insulinui susijęs su sumažėjusiu BCKD aktyvumu ir sutrikusia BCAA oksidacija; manoma, kad šis mechanizmas paaiškina, kodėl nutukimo, rezistentiškumo insulinui ir diabeto atveju padidėja BCAA koncentracijos plazmoje. Šiais metais publikuotame plačios apimties (n = 11 896) perspektyviajame tyrime nustatytos reikšmingos sąsajos tarp padidėjusių šakotos grandies bei aromatinių aminorūgščių koncentracijų plazmoje ir diabeto rizikos (šansų santykis 1,2–1,33) [Aholo-Olli, 2019]. Šių aminorūgščių koncentracijų sąsajas su diabetu patvirtino ir neseniai atlikta metaanalizė ir sisteminė apžvalga [Guasch-Ferré, 2016]. Kitame plačios apimties tyrime (n = 8 589) tirta plazmos aminorūgščių koncentracijų sąsaja su nutukimu ir rezistentiškumu insulinui ir nustatytos tos pačios sąsajos: padidėjusios šakotos grandies ir aromatinių aminorūgščių koncentracijos susijusios su rezistentiškumu insulinui ir nutukimu [Yamaguchi, 2017]. Diabetas kasos vėžio patogenezėje gali būti ir rizikos veiksnys, ir pasekmė, todėl labai svarbu atsižvelgti į mėginių surinkimo laiką ir nustatytų pakitimų dinamiką. Šioje disertacijoje nutukimo ir diabeto įtakos aminorūgščių koncentracijoms vertinti negalėjome dėl pacientų, kuriems būdingi minėti veiksniai, mažo skaičiaus.

Disertacijoje nustatyta ir kai kurių aminorūgščių koncentracijų koreliacija su sisteminio uždegimo rodikliais CRP (Lys, Pro, Glu) ir IL-6 (Trp, Leu, Gly, Pro,

Ser) bei išsamiau komplikacijų indeksu (Ser, Aaba). Panašių tyrimų anksčiau atlikta nebuvo, todėl rezultatų neišmanoma palyginti. IL-6 ir kiti sisteminio uždegimo rodikliai labai svarbūs vystantis kacheksijai; kai kurių aminorūgščių koncentracijų kitimai nustatyti ir pacientams, turintiems mitybinių sutrikimų, ir pacientams, kurių sisteminio uždegimo rodikliai padidėję (Aaba, Lys). Glu, Pro, Gly, Ser apykaita labai svarbi kasos vėžio biologijoje [Ying, 2016; Olivares, 2016; Maddocks, 2017]. Šiuo metu daugelio aminorūgščių vaidmuo kasos vėžio biologijoje ir sisteminiams vėžio poveikiams dar nėra aiškus, reikalingi išsamesni aminorūgščių koncentracijų plazmoje tyrimai, tinkamai skirstant pacientus, atsižvelgiant į skirtingų rūšių vėžio biologijos lemtus poveikius aminorūgščių koncentracijoms, vėžio stadijas, mitybinius sutrikimus ir tyrimų metodologinius ypatumus.

Sisteminio uždegiminio atsako rodiklių pokyčiai

Operuojamų pacientų SUA skiriasi, priklausomai nuo susirgimo ir operacijos pobūdžio, anatominės vietos, amžiaus, lyties ir kitų veiksnių [Alazawi, 2016; Stoppelkamp, 2015; Easton, 2014], todėl priešoperacinio paruošimo, ištyrimo ir gydymo rekomendacijos taip pat gali skirtis. Atliekant pankreatoduodeninės rezekcijos operaciją, įtakos turi ir galutinė diagnozė, t. y. PDAC, lėtinis pankreatitas ar kiti periampuliniai navikai; visiems šiems susirgimams būdingi skirtingi imuninės sistemos sutrikimai iki operacijos. Šioje disertacijoje tirtas SUA ir imunomitybos poveikis, priklausomai nuo diagnozės (PDAC ir kitų navikų grupės) ir priklausomai nuo mitybinių sutrikimų. Nustatyti svarbūs ir statistiškai reikšmingi skirtumai tarp tiriamųjų grupių: prieš operaciją PDAC grupės tiriamiesiems nustatyti didesni SUA rodikliai (IL-6 koncentracijų vidurkis PDAC grupėje buvo 5,33 ng/l, o kitų kasos navikų grupėje – 3,49 ng/l, $p = 0,02$; žr. 4.2 lentelę). Po operacijos PDAC pacientams nustatyti žemesni SUA rodikliai, palyginti su kitų periampulinių navikų grupe (statistiškai reikšmingai žemesnės IL-6 ir CRB koncentracijos serume; žr. 4.13 lentelę).

IL-6 vaidmuo PDAC patogenezėje daugialypis: šis vėžinėse, mikroaplinkos ląstelėse ir įvairiuose organuose sintetinamas citokinas svarbus vėžio iniciacijai, progresavimui, metastazavimui, taip pat sisteminiams vėžio poveikiams – kacheksijai ir depresijai [Pop, 2017; Holmer, 2014]. Sisteminės IL-6 koncentracijos sergančiųjų PDAC serume yra didesnės, palyginti su sveikų asmenų duomenimis [Komura, 2015], be to, šios koncentracijos didesnės ir PDAC pacientų duomenis palyginus su sergančiųjų lėtiniu pankreatitu duomenimis [Lesina, 2014]. IL-6 koncentracijos koreliuoja su vėžio stadija ir išplitimu [Litman-Zawadzka, 2019]. Nustatyta, kad stimuliuoti pacientų, kuriems išplitęs PDAC, periferinio kraujo monocitai sintetina daug didesnius IL-6 kiekius, negu pacientų, kuriems diagnozuotos ankstyvosios PDAC stadijos, monocitai [Ikuta, 2019]. Minėtieji

duomenys rodo, kad IL-6 vaidmuo neapsiriboja uždegiminio atsako moduliacija kancerogenezeje, šis citokinas svarbus ir kitiems kancerogenezės procesams, įskaitant vėžio progresavimą ir metastazavimą [Holmer, 2014; Thomas, 2019].

Prieš operaciją sustiprėjęs SUA turi didelį neigiamą poveikį pacientų, kuriems diagnozuotas operabilus kasos vėžys, išėjimams: pacientų, kuriems nustatyti įvairūs padidėjusio SUA priešoperaciniai rodikliai, išgyvenamumas buvo 12 mėn., pacientų, kurių rodikliai neviršijo normos ribų, – 20–52 mėn. [Imrie, 2015]. Pacientų, kuriems nustatyti padidėję priešoperaciniai SUA rodikliai, taikant konservatyvesnę radiodažnuminę abliaciją su adjuvantine chemoterapija vietoje radikalių pankreatoduodeninės rezekcijos, bendras išgyvenamumas siekė 25,6 mėn. (plg. 14,7 mėn. radikalių operacijos grupėje) [Giardino, 2013]. 2016 m. nustatyta, kad CRB ir albumino koncentracijos pacientų, kuriems kasos vėžys išplitęs, serume yra atvirkščiai proporcingos, o koncentracijų santykis tiesiogiai susijęs su bendru išgyvenamumu (pacientų, kuriems nustatytas padidėjęs ($>0,156$) santykis, bendras išgyvenamumas buvo 5,9 mėn., o pacientų, kuriems padidėjęs santykis nenustatytas, – 11,2 mėn.) [Hang, 2017]. Šio tyrimo duomenys atkartoti ir pacientams, kuriems nustatytas ankstyvesnių stadijų PDAC: prieš operaciją padidėjęs CRB ir albumino koncentracijų santykis buvo susijęs su labiau išplitusiu vėžiu ir trumpesniu išgyvenamumu [Ikuta, 2019]. Šiuo metu jau žinoma, kad albumino koncentracijos susijusios ne tik su paciento mitybine būkle ar SUA (kaip neigiamas ūmios fazės baltymas), bet ir su PDAC biologijos aspektais: manoma, kad albumino pasisavinimas vėžiniuose audiniuose yra viena iš pagrindinių sergantiesiems PDAC nustatomos hipalbuminemijos priežasčių [Porporato, 2016].

Pooperaciniai SUA rodikliai taip pat susiję su pacientų mirtingumu ir sergamumu: pacientų, kuriems vystosi SUA sindromas, mirtingumas padidėja net 7 kartus [Lahiri, 2016]. Šioje disertacijoje, vertinant pooperacines IL-6 koncentracijas, nustatyta statistiškai reikšminga pooperacinių SUA rodiklių priklausomybė nuo komplikacijų dažnio ir sunkumo (CCI): Kendallo τ -b koreliacijos koeficientas IL-6 medianai buvo $R = 0,270$ ($p = 0,005$). Vertinant pooperacinių komplikacijų riziką, IL-6 yra ankstyvesnis žymuo negu klinikinėje praktikoje įprastas CRB: IL-6 koncentracijų pikas įprastai įvyksta 24–36 val. anksčiau negu CRB (žr. 4.5, 4.6, 4.7 ir 4.8 pav.); IL-6 pikas pasiektas POD1, CRB pikas – POD3. IL-6 koncentracijų augimo per pirmąsias dvi pooperacines dienas ir pooperacinių komplikacijų ryšys nustatytas ir R. Lahiri ir bendraautorių tyrime, o IL-6 koncentracijų pikas buvo ankstyvesnis už visų kitų matuotų interleukinų pikus. Svarbu tai, kad IL-6 koncentracijų augimas leido prognozuoti pooperacines komplikacijas ir buvo stebimas vidutiniškai penkiomis dienomis anksčiau negu pačios komplikacijos [Lahiri, 2016]. Neseniai atliktoje metaanalizėje daroma išvada, kad CRB, leukocitų skaičiaus ir neutrofilų / limfocitų santykio matavimas

per pirmąsias penkias dienas po pankreatoduodeninės rezekcijos turi ribotą diagnostinę vertę pooperacinių komplikacijų rizikos vertinimui (diagnostinis tikslumas – 76,8 proc.), reikalingi nauji, tikslesni ir ankstyvesni biožymenys [Solaini, 2015].

Šioje disertacijoje nustatyta statistiškai reikšminga ne tik IL-6, bet ir pooperacinių CRB koncentracijų koreliacija su komplikacijų dažniu ir sunkumu (CCI): Kendallo τ -b koreliacijos koeficientas CRB medianai buvo $R = 0,256$ ($p = 0,003$). Daugiausia CRB sintetina hepatocitai. Tai ūmios fazės baltymas, kurio sintezę ypač stipriai lemia IL-6. IL-6 sintezė vyksta įvairiose ląstelėse, taip pat ir vėžinėse, vėžio mikroaplinkos ir periferinių audinių, įskaitant miocitus; IL-6 koncentracijų kitimai gali atspindėti įvairius kancerogenezės, sisteminio vėžio poveikio ir SUA aspektus.

Visų šių tyrimų duomenys dar kartą parodo, kad nė vienas atskiras biožymuo nėra pakankamai informatyvus diagnostikai ar prognozavimui, todėl labai svarbu derinti įvairius biožymenis, atspindinčius ir vėžio biologijos, ir sisteminius vėžio poveikius. Šiuos principus patvirtino ir neseniai atliktas plačios apimties atvejo ir kontrolės tyrimas, kuriame 29 serumo biožymenų rinkinys (tarp jų IL-6 ir kiti imuninės sistemos rodikliai) tirtas įvairių stadijų PDAC sergantiesiems pacientams. Nustatyta reikšminga sąsaja su vėžio stadijomis: sudėtinis biožymenų rinkinys leido patikimai atskirti ankstyvų ir vėlyvesnių stadijų PDAC [Mellby, 2018].

Šioje disertacijoje, palyginus PDAC ir kitų kasos periampulinių grupes, gauti įdomūs anksčiau neaprašyti imuninių rodiklių matavimo rezultatai. Pacientams, kuriems diagnozuota PDAC, nustatytos statistiškai reikšmingai mažesnės IL-6 ir CRB koncentracijos po operacijos, nors prieš operaciją toje pačioje PDAC grupėje stebėtos reikšmingai didesnės IL-6 koncentracijos. Mokslinėje literatūroje duomenų apie šį reiškinį trūksta, todėl palyginimo pateikti negalėjome. Atlikus plačios apimties sisteminę apžvalgą (164 tyrimai, apimantys 14 362 pacientus) nustatyta, kad IL-6 ir CRB koncentracijų pokyčiai po operacijos yra proporcingi operacijos apimtims [Watt, 2015]. Be to, plačios apimties operacijos smarkiai sustiprina naviko proliferaciją ir metastazavimą žiurkių modeliams; šį poveikį bent iš dalies lemia imunosupresinės reakcijos po plačios apimties operacijos, ypač natūralių kilerių ląstelių skaičiaus sumažėjimas [Hirai, 2014]. Po plačios apimties operacijos išsivystęs ląstelinio imuniteto nuslopinimas ir pažeistuose audiniuose išsiskyrusios ląstelių proliferaciją ir angiogenezę skatinančios bioaktyvios molekulės gali smarkiai padidinti slaptų metastazių bei liekamųjų vėžinių ląstelių proliferacines ir metastazavimo savybes [Horowitz, 2015]. Imunosupresinė PDAC mikroaplinka aprašyta daugelyje tyrimų, šiai mikroaplinkai būdingos pakitusios imuninių ląstelių proporcijos – smarkiai padidėjęs imunosupresinėmis savybėmis pasižyminčių su naviku susijusių makrofagų ir Treg limfocitų skaičius ir daug

mažesnė natūralių kilių ir citotoksinių navikų infiltracija vėžiniuose audiniuose [Knudsen, 2016]. Neseniai atliktame tyrime panašios imuninių ląstelių proporcijos nustatytos ir kraujo mėginiuose [Ober, 2016]. Taigi, galima daryti prielaidą, kad plačios apimties operacijos indukuota ir PDAC mikroaplinkai būdinga imunosupresinė būklė gali sumuotis ir lemti stipresnę PDAC pacientų imunosupresiją po pankreatoduodeninės rezekcijos, palyginti su kitais periampulniais navikais sergančiais pacientais. Šiuo metu dar mažai žinoma, kokie yra imuninio atsako ypatumai, kai ta pati operacija atliekama pacientams, kuriems nustatyta skirtinga patologija.

Sisteminio uždegimo vaidmuo kacheksijos ir sarkopenijos patogenezėje neabejotinas, o IL-6 yra vienas iš pagrindinių vėžio kacheksijos veiksnių [Pop, 2017; Holmer, 2014]. Šioje disertacijoje statistiškai reikšmingų pooperacinių CRB ir IL-6 koncentracijų skirtumų, lyginant mitybinių sutrikimų (kacheksija, sarkopenija) turinčius ir šių sutrikimų neturinčius pacientus, nenustatyta (žr. 4.13 lentelę), tačiau, sudarius regresijos lygtis, nustatyta reikšminga mitybinės būklės rodiklių įtaka pooperaciniams CRB koncentracijoms (regresijos modelis: CRB mediana ~ LSMI kategorinis rodiklis + fazės kampo kategorinis rodiklis + LSMI + sarkopenija; determinacijos koeficientas $R^2 = 0,3446631$ (34,5 %)) ir pooperaciniams IL-6 koncentracijoms (regresijos modelis: IL6 mediana ~ LSMI kategorinis rodiklis + fazės kampo kategorinis rodiklis + LSMI + sarkopenija; determinacijos koeficientas $R^2 = 0,2701205$ (27,01 %)). Taigi SUA rodikliai – dar vienas svarbus mitybinių sutrikimų rodiklis, kurį svarbu derinti su kitais mitybinės būklės vertinimo metodais.

Vertindami visus šiuos duomenis, galime daryti prielaidą, kad prieš operaciją ir po jos matuojamos IL-6 koncentracijos serume gali turėti svarbią reikšmę (a) kaip PDAC diagnostinis žymuo (kartu su kitais biožymenimis diferencijuojant PDAC ir kitus kasos navikus), (b) kaip prognostinis žymuo, susijęs su pooperacinių komplikacijų vystymusi bei bendra išgyvenamumo prognoze ir (c) kaip vėžio kacheksijos žymuo. Kita svarbi išvada – matuojami rodikliai atspindi įvairius, kai kuriais atvejais – kompleksinius ir glaudžiai kancerogenezės patogenezėje persipynusius vėžio biologijos, sisteminio vėžio poveikio ar gydymo (pvz., pankreatoduodeninės rezekcijos) aspektus. Nėra ir negali būti vieno atskiro žymens, o vertingiausia diagnostinė ir prognostinė informacija gaunama derinant skirtingus biožymenis.

Imunomitybos poveikis pooperacinių komplikacijų dažniams

Vadovaujantis Spartesnio sveikimo po operacijos draugijos (angl. *Enhanced Recovery after Surgery*, ERAS) rekomendacijomis, pacientams, kuriems atliekama pankreatoduodeninė rezekcija, 5–7 dienas iki numatytos operacijos galima skirti

imunomitybinį gydymą, nes tai susiję su mažesne infekcinių komplikacijų rizika (įrodymų lygmuo – vidutinis, rekomendacijos svarumas – silpna) [Lassen, 2012]. Tiriant imunomitybos poveikius, atlikta daug klinikinių tyrimų, publikuotos kelios metaanalizės ir sisteminės apžvalgos, tačiau jų rezultatai dažnai prieštaringi. Svarbiausia išvada: imunomityba, skiriama perioperaciniu laikotarpiu, gali sumažinti infekcinių komplikacijų dažnį ir hospitalizacijos trukmę. Tiriant poveikius kitiems parametrams (pvz., bendram komplikacijų dažniui, pooperaciniams imuniniams rodikliams), gauti prieštaringi rezultatai. Be to, šiuo metu dar neaišku, kuriems pacientams imunomityba yra veiksmingiausia (pvz., pacientams, kuriems diagnozuotas vėžys, turintiems mitybinių sutrikimų ir pan.). Vienas iš pagrindinių iki šiol atliktų tyrimų trūkumų – tiriamų pacientų imčių heterogeniškumas. Tirtos įvairios pacientų grupės: visi pacientai, kuriems atliktos gastrointestinalinės operacijos; pacientai, kuriems nustatytas įvairių rūšių gastrointestinalinis vėžys; visi pacientai, kuriems atlikta pankreatoduodeninė rezekcija; pacientai, sergantys kasos vėžiu, kuriems atlikta pankreatoduodeninė rezekcija (žr. 2.2 lentelę).

Praėjusiais metais publikuota vienintelė metaanalizė, kurioje tirtas imunomitybos poveikis pacientams, kuriems atlikta pankreatoduodeninės rezekcijos operacija [Guan, 2019]. Nustatyta, kad imunomityba sumažino infekcinių komplikacijų dažnį ir hospitalizacijos trukmę, tačiau neturėjo poveikio bendram pooperacinių komplikacijų dažniui, neinfekcinių komplikacijų dažniui ir pooperaciniam mirtingumui. Vis dėlto šioje metaanalizėje neišskirtos pacientų grupės pagal diagnozę (t. y. PDAC, kitų periampulinių navikų ir pan.). Panagrinėjus kitas publikuotas metaanalizes ir sisteminės apžvalgas, kuriose vertintas imunomitybos poveikis pacientams, kuriems atliekamos gastrointestinalinės operacijos, dviejuose tyrimuose nustatytas imunomitybos poveikis infekcinių komplikacijų dažniui ir hospitalizacijos trukmei [Wong, 2016; Marimuthu, 2012], vienoje metaanalizėje, į kurią įtrauktas didžiausias tiriamųjų skaičius, nustatyti enterinės imunomitybos poveikiai bendram komplikacijų dažniui [Mazaki, 2015]. Šiuose tyrimuose taip pat neišskirtos pacientų grupės pagal diagnozę. Trijose metaanalizėse ir sisteminėse apžvalgose tirtas imunomitybos poveikis dėl gastrointestinalinių vėžių operuojamiems pacientams; dviejose nustatytas imunomitybos poveikis ne tik infekcinių komplikacijų dažniui ir hospitalizacijos trukmei, bet ir bendram komplikacijų dažniui [Yan, 2017; Song, 2015], vienoje metaanalizėje imunomitybos poveikis bendram komplikacijų dažniui nenustatytas [Adiamah, 2019].

Visuose šiuose tyrimuose pooperaciniams komplikacijoms vertinti naudota Clavien-Dindo klasifikacija (CDC). Šioje disertacijoje palyginome CDC ir neseniai sukurtą jautresnį įrankį – CCI. CDC yra plačiai visame pasaulyje naudojamas ir

lengvai taikomas komplikacijų vertinimo įrankis, validuotas įvairioms klinikinėms situacijoms, tačiau CDC vertinama tik viena – sunkiausia – komplikacija. CCI leidžia atlikti visų per tam tikrą laikotarpį patirtų komplikacijų vertinimą [Slankamenac, 2013]. CCI ypač tinka po plačios apimties, sudėtingų operacijų, kai sveikimo laikotarpis yra ilgas [Klek, 2011]. Šioje disertacijoje nustatytas statistiškai reikšmingas imunomitybos poveikis sunkių ir (ar) daugiųjų komplikacijų dažniui, vertinant pooperacines komplikacijas pagal CCI, bet ne CDC. Be to, nors bendrasis komplikacijų dažnis buvo mažesnis imunomitybos grupėje ir pagal CDC, ir pagal CCI, skirtumai statistinio reikšmingumo lygmens nepasiekė. Tyrimų, kuriuose CCI būtų panaudotas imunomitybos poveikiui pooperaciniams komplikacijoms vertinti iki šiol nėra atlikta, tačiau CCI pasižymėjo didesniu jautrumu neseniai atliktame klinikiniam tyrime, kuriame tirti sergantieji PDAC ir pooperacinių komplikacijų dažnis po pankreatoduodeninės rezekcijos [de la Plaza Llamas, 2018]. CCI taip pat sėkmingai panaudotas lyginant komplikacijų dažnius pacientams, kuriems atlikta laparoskopinė arba atvira pankreatoduodenektomija [Slankamenac, 2014]. Keliuose kituose tyrimuose taip pat nustatytas CCI pranašumas, palyginti su CDC, ir stipresnė CCI koreliacija su hospitalizacijos laiku ar bendru komplikacijų dažniu po skrandžio operacijų [Kim, 2018] ar gydymo HIPEC [Poves, 2018].

Be to, šiame tyrime imunomitybos poveikis vertintas pacientų grupėse, suskirstytose pagal diagnozę (PDAC ir kiti navikai) ir mitybinius sutrikimus. Statistiškai reikšmingas imunomitybos poveikis sunkių ir (ar) daugiųjų komplikacijų dažniui nustatytas pacientams, kuriems diagnozuotas PDAC, tačiau mitybiniai sutrikimai neturėjo įtakos imunomitybos poveikiui. Svarbu tai, kad būtent PDAC grupės pacientams nustatyti ir statistiškai reikšmingi imuninių rodiklių prieš operaciją ir po jos skirtumai (didesni sisteminiai uždegiminiai rodikliai prieš operaciją ir mažesni rodikliai po operacijos, žr. 4.2 ir 4.13 lenteles). Taigi, galime daryti prielaidą, kad imunomitybos poveikis pacientams, sergantiems PDAC, gali būti stipresnis dėl didesnių imuninės sistemos sutrikimų, tačiau šiuos radinius reikėtų patvirtinti atliekant platesnės apimties tyrimus.

Šiuo metu imunomitybos poveikis, priklausomai nuo mitybinių sutrikimų, lieka neaiškus: keliuose tyrimuose nauda tokioms pacientų grupėms nustatyta [Klek, 2011; Klek, 2014], tačiau kituose tyrimuose skirtumų tarp mitybos sutrikimų turinčių ir neturinčių pacientų duomenų nėra [Hübner, 2012] arba nustatytas imunomitybos poveikis mitybinių sutrikimų neturintiems pacientams [Silvestri, 2016].

Mitybinės būklės sutrikimai

Mitybiniai sutrikimai labai svarbūs pacientų išeitims – mažiausiai 20–30 proc. mirčių nuo vėžio priežastis yra kacheksija [Ní Bhuachalla, 2018], tačiau diagnostika išlieka nepakankama, o gydymas pavėluotas. Tik laiku paskirtas gydymas gali būti veiksmingas [Szpetnar, 2014]. Nepaisant intensyvių tyrimų ir daugelio pastaraisiais metais išleistų naujų mitybinių sutrikimų klasifikacijų ir klinikinės praktikos rekomendacijų, šiuo metu išlieka daug neišspręstų diagnostikos ir gydymo problemų, kurios lemia medikų nenorą atsižvelgti į šią problemą [Yu, 2015; Olivares, 2016] ir nepatenkintus klinikinius pacientų poreikius [Worthington, 2011; Ham, 2014; Cynober, 2003]. Įvairios ekspertų grupės ir organizacijos pateikia skirtingus mitybinių sutrikimų apibrėžimus, jiems diagnozuoti naudojami skirtingi metodai (žr. 5.5 lentelę) [Winter, 2006; Jensen, 2012; Weekes, 2011; Jensen, 2013; Bozzetti, 2016]. Rekomendacijos taikomos įvairioms klinikinėms situacijoms, todėl per visą ligos eigą skirtingų specialistų gydomam pacientui (t. y. chirurgų, chemoterapeutų, dietologų ir kt.) gali būti taikoma nesuderinta mitybinių sutrikimų diagnostika ir gydymas. Mitybinių sutrikimų diagnostikai ir gydymui būtina taikyti daugiadisciplinį požiūrį, formuojant bendradarbiaujančias specialistų komandas [DeLegge, 2013].

5.5 lentelė. Mitybinių sutrikimų apibrėžimai

Apibrėžimas	Kriterijai
Mitybos nepakankamumas [Cederholm, 2015].	1 alternatyva: • KMI <18,5 kg/m ² . 2 alternatyva: • svorio netekimas (neplanuotas); >10 proc. bet kuriuo laikotarpiu, arba >5 proc. per pastaruosius tris mėnesius, kartu su • KMI <20 kg/m ² , jei amžius <70 metų, arba <22 kg/m ² , jei amžius ≥70 metų, arba • FFMI <15 kg/m ² moterims arba <17 kg/m ² vyrams.
Didelė mitybos nepakankamumo rizika [Weimann, 2017].	Apibrėžiama šiais kriterijais: • svorio netekimas >10–15 proc. per pastaruosius šešis mėnesius; • KMI <18,5 kg/m ² ; • subjektyvus globalus vertinimas (angl. <i>Subjective Global Assessment, SGA</i>), C laipsnis; arba NRS 2002 >5 balų; • albumino koncentracija serume prieš operaciją <30 g/l (nėra kepenų ar inkstų nepakankamumo).

<p>Kacheksija [Laviano, 2011]. Daugiaveiksnis sindromas, kuriam būdingas svorio netekimas dėl ligos, papildomi veiksniai – anoreksija ir medžiagų apykaitos sutrikimai (t. y. aktyvi uždegiminė būklė, sustiprėjusi raumenų proteolizė, sutrikusi angliavandenių, lipidų ir baltymų apykaita).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Jei asmuo serga vėžiu, netenka mažiausiai 5 proc. svorio per pastaruosius 12 mėn. ar mažiau. • Trys iš šių kriterijų: <ul style="list-style-type: none"> – sumažėjusi raumenų jėga, nuovargis, anoreksija; – sumažėjęs liesosios kūno masės indeksas; – pakitę biocheminiai rodikliai (t. y. padidėjusi uždegimo rodiklių koncentracija, anemija, sumažėjusi albumino koncentracija serume).
<p>Kacheksija [Fearon, 2011]. Daugiaveiksnis sindromas, kuriam būdingas besitęsiantis skeleto raumenų masės praradimas (su riebalų masės praradimu ar be šio praradimo), kurio neįmanoma atstatyti dabartinėmis mitybos palaikymo priemonėmis ir kuris lemia progresuojančią funkcijų sutrikimą.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Netenkama >5 proc. svorio per pastaruosius šešis mėnesius (jei nėra badaujama); • ar KMI <20 ir svorio netekimas >2 proc.; • arba galūnių skeleto raumenų masės indeksas, rodantis sarkopeniją (vyrams <7,26 kg/m²; moterims <5,45 kg/m²)*, ir svorio netekimas >2 proc. <p>*Vertinant skeleto raumenų masės netekimą, būtina atsižvelgti į patvirtintas normos ribas (priklausomai nuo lyties) ir taikyti standartizuotus kūno sudėties matavimus. Šiandien dar trūksta duomenų, kokio lygio kitimai būdingi įvairiems vėžiniams susirgimams, tačiau bendrai priimtas atskaitos taškas yra absoliuti raumenų masė žemiau penktos procentilės. Raumenų masę galima vertinti keliais būdais: antropometrinis matmuo – plotas ties žasto viduriu (vyrams <32 cm², moterims 18 cm²); galūnių skeleto raumenų masės indeksas, nustatytas dvisrautės rentgeno absorciometrijos (angl. <i>dual energy x-ray absorptiometry</i>) būdu (vyrams <7,26 kg/m²; moterims <5,45 kg/m²); juosmens skeleto raumenų masės indeksas, nustatytas KT būdu (vyrams <55 cm²/m², moterims <39 cm²/m²); viso kūno (išskyrus kaulinį audinį) liesosios kūno masės indeksas, nustatytas bioelektrinio impedanso būdu (vyrams <14,6 kg/m², moterims <11,4 kg/m²). Raumenų masę rekomenduojama matuoti, jei yra skysčių susikaupimas, didelės masės navikas, nutukimas (atsvoris).</p>

<p>Mitybos nepakankamumas, susijęs su lėtinėmis ligomis ir uždegimu (sinonimas – <i>kacheksija</i>) [Cederholm, 2017] (ESPEN 2017). Apibūdinamas kaip katabolinė būklė, kuriai būdingas lėtinės ligos išprovokuotas sustiprėjęs uždegiminis atsakas, įskaitant anoreksiją ir audinių irimą.</p>	<p>Kriterijai:</p> <ul style="list-style-type: none"> • svorio netekimas >5 proc. (be kitų kriterijų), arba • svorio netekimas >2 proc., kai KMI yra sumažėjęs (<20 kg/m²), arba • sumažėjusi liesoji kūno masė; t. y. galūnių skeleto raumenų masės indeksas vyrams <7,2 kg/m²; moterims <5,5 kg/m². <p>Taip pat: biocheminiai besitęsiančio ar besikartojančio uždegimo rodikliai (įskaitant padidėjusią CRB koncentraciją ir (ar) sumažėjusią albumino serume koncentraciją).</p>
<p>Mitybos nepakankamumas, susijęs su vėžiu arba kacheksija [Arends, 2017a] (ESPEN).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Nepakankamas maisto suvartojimas, dažnai pastebimas sergantiesiems vėžiu ir susijęs su svorio netekimu (jei suvartojamų kalorijų kiekis <60 proc. reikiamo kiekio ilgiau negu 1–2 savaites); • skeleto raumenų masės netekimas: plotas ties žasto viduriu (vyrams < 32 cm², moterims 18 cm²); galūnių skeleto raumenų masės indeksas, nustatytas dvisrautės rentgeno absorciometrijos būdu (vyrams <7,26 kg/m²; moterims <5,45 kg/m²); juosmens skeleto raumenų masės indeksas, nustatytas KT būdu (vyrams <55 cm²/m², moterims <39 cm²/m²); viso kūno (išskyrus kaulinį audinį) liesosios kūno masės indeksas, nustatytas bioelektrinio impedanso būdu (vyrams <14,6 kg/m², moterims <11,4 kg/m²); • sisteminis uždegiminis sindromas, kuris gali būti įvairaus laipsnio, bet visuomet sutrikdo svarbiausius medžiagų apykaitos procesus (įskaitant baltymų, angliavandenių, lipidų apykaitą).
<p>Kacheksija [Arends, 2017b] (ESPEN).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Svorio netekimas >5 proc.; • arba KMI <20 kg/m², kai svorio netekimas >2 proc.; • arba sarkopenija, kai svorio netekimas >2 proc.
<p>Sarkopenija [Cruz-Jentoft, 2012]. Sindromas, kuriam būdingas progresuojantis ir generalizuotas skeleto raumenų masės netekimas ir funkcijos sutrikimas, padidinantis nepalankių išaičių riziką (įskaitant fizinę negalią, pablogėjusią gyvenimo kokybę ir mirtį).</p>	<p>Diagnozė patvirtinama, nustačius pirmą kriterijų ir antrą arba trečią kriterijų:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) sumažėjusi raumenų masė; 2) sumažėjusi raumenų jėga; 3) sumažėjęs fizinio krūvio toleravimas.

<p>Sarkopenija [Cederholm, 2017] (ESPEN 2017). Sindromas, kuriam būdingas progresuojantis generalizuotas skeleto raumenų masės ir jėgos netekimas ir funkcijos sutrikimas, susijęs su nepalankiomis išėitimis.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Sumažėjusi raumenų masė. Pavyzdžiui, galūnių skeleto raumenų masės indeksas, nustatytas dvisrautės rentgeno absorciometrijos būdu (vyrams <7,26 kg/m²; moterims <5,45 kg/m²). • Sutrikusi raumenų funkcija, kuri gali pasireikšti sulėtėjusiu ėjimo greičiu arba blogesniu atsistojimo nuo kėdės testo rezultatu (šiais testais vertinama kojų raumenų funkcija); klinikinėje praktikoje naudojamos ėjimo greičio normos: <0,8 m/s ar <1,0 m/s. Sumažėjusių raumenų jėgą galima matuoti, atliekant sugniaužimo plaštaka testą; klinikinėje praktikoje naudojamos normos: <20 kg moterims ir <30 kg vyrams.
---	---

Pacientų, kuriems dėl kasos navikų atliekama pankreatoduodeninės rezekcijos operacija, mitybinius sutrikimus lemia ne tik sisteminiai vėžio poveikiai, bet ir plačios apimties, dideliu morbidiskumu pasižyminti operacija bei chemoterapinis gydymas. Mitybinių sutrikimų patogenezė šiais atvejais skirtinga: lėtai besivystančią vėžio kacheksiją papildė ūmūs mitybiniai sutrikimai dėl chirurginio streso, SUA sindromo ir smarkiai padidėjusių poreikių audiniams gijant. Mitybinius sutrikimus šiems santykinai geresnės prognozės pacientams neretai dar įmanoma koreguoti, todėl juos ypač svarbu laiku diagnozuoti ir gydyti, taip pat skirti prevencines priemones. Nekoreguoti mitybiniai sutrikimai gali neigiamai lemti pooperacines komplikacijas, dėl jų gali būti atidėta operacija arba adjuvantinis gydymas, pasireikšti toksiniai chemoterapijos poveikiai, gali būti koreguota chemoterapijos dozė. Visa tai neigiamai paveikia galutines gydymo išėitis ir išgyvenamumą [Levolger, 2015].

Mitybinių sutrikimų diagnostikos metodai. Mitybiniams sutrikimams diagnozuoti taikomi įvairūs metodai [Baracos, 2013; Ceniccola, 2019; Nedergaard, 2013]:

- apklausos (mitybinės rizikos vertinimo klausimynai, anoreksijos ir kitų subjektyvių parametrų vertinimas),
- antropometriniai matavimai (kūno svoris, KMI, žasto apimties matavimas),
- funkciniai testai (sugriebimo jėga, ėjimo greitis),
- instrumentiniai tyrimai (kalorimetrija, BIA, KT, MRT),
- laboratoriniai tyrimai (kreatininas, 3MHis, kreatino kinazė, laktato dehidrogenazė).

Skiriasi šių metodų jautrumas, specifiskumas, matuojami parametrai: tyrimu gali būti matuojamas bendrasis svorio netekimas, kūno sandaros pakitimai arba komponentų, kurie greičiausiai pažeidžiami kacheksijos (skeleto raumenys,

riebalai), masė ir sudėtis. Kiekvienoje klinikinėje situacijoje tinkamiausi metodai gali skirtis: pvz., sporto medicinoje plačiai naudojami funkciniai testai, o intensyviojoje terapijoje – serologiniai biožymenys, atspindintys ūmius sutrikimus. Be to, skiriasi metodų objektyvaus vertinimo ir praktinio pritaikymo galimybės: apklausų panaudojimas – pigiausias ir greičiausias metodas, tačiau jų klinikinę vertę dažnai riboja vertinimo subjektyvumas ir nepatikimumas.

Šioje disertacijoje naudoti įvairių tipų tyrimai – apklausa, antropometriniai matavimai, instrumentiniai ir laboratoriniai tyrimai. Šie tyrimai taikyti mitybinių sutrikimų atrankai ir diagnostikai, derinant klinikinėje praktikoje dažnai naudojamus ir naujus, eksperimentinius tyrimų metodus. Darbo tikslas – įvertinti ir palyginti įvairius mitybinės būklės rodiklius bei mitybinių sutrikimų diagnostikos įrankius, jų įtaką paciento išėjimui ir sudaryti rekomendacijas dėl sergančių kasos vėžiu pacientų mitybinės būklės ištyrimo.

Disertacijoje mitybinei rizikai vertinti naudotas vienintelis chirurginiams pacientams validuotas mitybinės rizikos patikros įrankis – NRS 2002 [Evans, 2014]. Padidėjusi mitybos nepakankamumo rizika nustatyta 22,4 proc. pacientų, kacheksija – net 41,4 proc., svorio netekimas – 49,2 proc., o sarkopenija – 52,5 proc. pacientų. Panašūs rezultatai gauti ir plačios apimties (n = 725) tyrime, kuriame tirti įvairiomis vėžio rūšimis sergantys pacientai: 67 proc. nustatytas svorio netekimas, 42 proc. diagnozuota kacheksija, 41 proc. – sarkopenija, tačiau net 11–55 proc. pacientų, kuriems KT metodais nustatyta sarkopenija, mitybos nepakankamumo rizika nebuvo padidėjusi, pritaikius MUST (angl. *Malnutrition Universal Screening Tool*), MST (angl. *Malnutrition Screening Tool*) ir NRI (angl. *Nutritional Risk Index*) mitybos nepakankamumo rizikos vertinimo įrankius [Ní Bhuachalla, 2018]. Vienas iš svarbiausių apklausų trūkumų – subjektyvumas; pacientai ne visuomet pastebi svorio ar suvartojamo maisto kiekio pasikeitimus, ypač jei šie pasikeitimai įvyko per ilgesnį laiką.

Vis dėlto didesnį svorio netekimą (>5 proc. įprastinės kūno masės) pacientai nurodo dažniau. Šioje disertacijoje beveik pusė visų pacientų nurodė svorio netekimą; 18,8 proc. pacientų nurodė netekę mažiau negu 5 proc. kūno masės, o 30,4 proc. pacientų neteko ≥ 5 proc. kūno masės per pastaruosius tris mėnesius. Apskritai, net 49,2 proc. pacientų nurodė reikšmingą svorio netekimą. Panašūs duomenys gauti ir kituose tyrimuose: netekę svorio nurodo 46–62 proc. pacientų [Cooper, 2015; Pecorelli, 2016]. Beveik tiek pat šioje disertacijoje tirtų pacientų diagnozuota kacheksija (41,40 %). Svarbu tai, kad pacientai, kuriems diagnozuota sarkopenija, svorio neteko daug daugiau (pacientai, kuriems sarkopenija nenustatyta, vidutiniškai neteko 4,87 kg, pacientai, kuriems diagnozuota sarkopenija, – 8,23 kg). Kitus subjektyvius mitybinės būklės rodiklius šioje disertacijoje tirti pacientai pastebėjo daug rečiau: anoreksiją nurodė 15,4 proc.

pacientų, mažesnę maisto suvartojimą – 20 proc. pacientų. Taigi, subjektyvių mitybinės rodiklių, išskyrus reikšmingą svorio netekimą, klinikinė vertė buvo ribota.

Kita svarbi problema – ir apklausomis, ir antropometriniais matavimais įprastai matuojamas bendras kūno svoris, šiais tyrimais neįmanoma įvertinti kūno sandaros kitimų, kurie gali vystytis bet kokios KMI kategorijos pacientams ir yra ankstyvas mitybinių sutrikimų rodiklis. Taikant tinkamus tyrimų metodus, mitybiniai sutrikimai diagnozuojami dažnai: kacheksija diagnozuojama iki 85 proc. sergančiųjų kasos vėžiu per visą ligos eigą [Blum, 2014; Henry, 2011; Ritchie, 2013], o sarkopenija, neseniai atliktos metaanalizės duomenimis, nustatoma vidutiniškai 45,4 proc. pacientų (21,3–65,3 %) [Mintziras, 2018]. Vis dėlto net ir šiais laikais tradiciškai manoma, kad dėl mitybinių sutrikimų tirti ir gydyti reikėtų tik smarkiai svorio netekusius, nepakankamo svorio pacientus. Neseniai atliktame tyrime apklausus 742 medikus iš 14 šalių, nustatyta, kad 46 proc. medikų kacheksiją diagnozuotų tik pacientams praradus daugiau negu 10 proc. kūno svorio, o 48 proc. medikų – daugiau negu 15 proc. kūno svorio. 61–77 proc. apklaustų įstaigų gydymas skiriamas tik tada, kai kacheksija pasiekia ketvirtą stadiją [Muscaritoli, 2016]. Šioje stadijoje mitybinių sutrikimų gydymas yra neveiksmingas ir turi tik paliatyvinio gydymo reikšmę.

Šioje disertacijoje tirtų pacientų KMI pasiskirstė visose KMI kategorijose: svorio nepakankamumas ($KMI < 20 \text{ kg/m}^2$, jei amžius < 70 metų, arba $< 22 \text{ kg/m}^2$, jei amžius ≥ 70 metų) nustatytas 14,3 proc. pacientų; antsvoris ($KMI 25\text{--}29,9 \text{ kg/m}^2$) – 38,6 proc. pacientų; nutukimas ($KMI > 30 \text{ kg/m}^2$) – 24,3 proc. pacientų. Svarbu tai, kad kacheksija buvo dažnesnė pacientams, turintiems sumažėjusį KMI. Sarkopenija pasiskirstė per visas KMI kategorijas, o 11,7 proc. nutukusių pacientų nustatyta sarkopenija – sarkopeninis nutukimas (žr. 4.4 pav.). Mokslinėje literatūroje nurodomas KMI kategorijų pasiskirstymas labiausiai priklauso nuo bendros populiacijos (nutukimo paplitimo šalyje, kurioje atliktas tyrimas) ir tyrimų imčių (kasos vėžio stadijų pasiskirstymas). Svorio nepakankamumas publikuotuose tyrimuose buvo nustatytas 0–12,3 proc. pacientų, nutukimas – 2–31,3 proc. pacientų (žr. 5.6 lentelę). Taigi, vertinant mitybinę būklę, KMI matavimus turi papildyti kiti – jautresni ir tikslesni – mitybinės būklės rodikliai.

5.6 lentelė. KMI kategorijų ir mitybinių sutrikimų dažnis šioje disertacijoje ir publikuotuose tyrimuose

Publikacija	Pacientų imtis, pacientų skaičius (n)	Sarkopenija	Svorio nepakankamumas	Antsvoris	Nutukimas	Sarkopeninis nutukimas	Svorio netekimas
Šios disertacijos duomenys	PDR (ankstyvos stadijos PDAC), n = 70 (39).	52,5 %*	14,3 %	38,6 %	24,3 %	12 %	49,2 %
Di Sebastiano, 2013	Kasos vėžys, įvairios stadijos, n = 50.	48 %	10 %	30 %	2 %	NA	NA
Cooper, 2015	Kasos vėžys, ankstyvos stadijos, n = 89.	52 %	1 %		25 %	NA	62 %
Joglekar, 2015	Kasos vėžys, ankstyvos stadijos, n = 93.	26,3 %		32,1 %	31,3 %	NA	
Pecorelli, 2016	Kasos vėžys, ankstyvos stadijos, n = 202.	65 %	7,9 %	27,2 %	5 %	NA	46 %
Sahakyan, 2016	Kasos vėžys, ankstyvos stadijos, n = 423.	NA	5 %	37 %	13 %	NA	NA
Mintziras*, 2018	PDAC, sisteminė apžvalga, 11 tyrimų, n = 2997.	45,4 % (21,3–65,3 %)	NA	11,6–58 %		13 % (0,6–25 %)	NA
Tan, 2009	Kasos vėžys, išplitęs, n = 111.	55,9 %	NA	39,6 %		16,2 %	NA
Gibson*, 2015	Pilvo srities vėžys, sisteminė apžvalga, 10 tyrimų, n = 2 584.	27,3–66,7 %	0–12,3 %	NA	NA	NA	NA

* Sisteminės apžvalgos.

Kūno sandaros pokyčių tyrimai. Skeleto raumenys – pagrindinis organizmo baltymų rezervas, kurio atsargos sparčiai senka, vystantis kacheksijai. Vystantis ligai, pacientai gali netekti net 75 proc. skeleto raumenų masės [Marinho, 2018]. Sisteminis sarkopeninis vėžio poveikis labai ankstyvas, padidėjusi šakotos grandies aminorūgščių koncentracija serume – suaktyvėjusios raumenų apykaitos rodiklis – nustatoma keleri metai iki kasos vėžio diagnozės [Mayers, 2014; Katagiri, 2018], todėl pastaraisiais metais ypač daug dėmesio skiriama sarkopenijos diagnostikai.

Klinikinėje praktikoje ypač svarbi klinikinė tyrimo nauda ir praktinis pritaikomumas. Pastaraisiais metais ypač išpopuliarėjęs onkologinių pacientų kūno sandaros pokyčių tyrimo metodas – KT arba MRT. Įprastai šie tyrimai rutiniškai atliekami kiekvienam pacientui pagrindinės ligos išplitimui tirti, todėl kūno sandaros tyrimams nereikia papildomų tyrimų. Pacientams, sergantiems kasos vėžiu, tirti dažniausiai naudojami KT metodai, kasos ligoms pritaikytas protokolas. Tinkamai atliktas tyrimas gali būti labai tikslus, paklaida siekia tik 0,4–1,5 proc. [Baracos, 2013]. Išnagrinėjus 13 publikacijų ir 4 sisteminių apžvalgų bei metaanalizių duomenis (žr. 5.7 lentelę), sarkopenijos dažnis tiriamųjų grupėse apėmė labai plačias ribas: 11,1–68,8 proc. tirtų pacientų. Raumenų masė priklauso nuo daugelio veiksnių, ypač amžiaus, lyties, genetinių veiksnių, fizinio aktyvumo, bendros organizmo būklės, ligos trukmės, todėl normos ribos skirtingoms populiacijoms gali stipriai skirtis [Baracos, 2013].

Vienas iš svarbiausių fiziologinių sarkopenijos veiksnių – amžius. Sveikų žmonių populiacijose sarkopenija nustatoma maždaug 9 proc. asmenų 45 m. amžiaus grupėje ir net 64 proc. asmenų vyresnių negu 85 m. amžiaus grupėje [Levolger, 2014; Evans, 2010]. Sergantieji kasos vėžiu įprastai yra vyresnio amžiaus (vidutinis kasos vėžio diagnozavimo amžius – 71 metai [Ryan, 2014]), tačiau šioje disertacijoje tirtų pacientų amžiaus vidurkis buvo mažesnis – 62,8 metai, todėl ir amžinės sarkopenijos įtaka galimai buvo mažesnė. Vis dėlto minėti pacientų veiksniai negali paaiškinti viso įvairovės spektro.

Pagrindinė dabartinė sarkopenijos tyrimų KT metodais problema – metodų gausa ir naudojamų normos ribų įvairovė (žr. 5.7 lentelę). Taikant KT, galima matuoti raumenų skerspjūvio plotą tam tikroje anatomicinėje pozicijoje (pvz., LSMI arba TPA, angl. *total psoas area*), taikomi tūrio matavimai, rekonstruojant visą tiriamo raumens tūrį (TPV, angl. *total psoas volume*). 5.7 lentelėje apžvelgtose publikacijose aprašyti šeši skirtingi raumenų masės matavimo metodai. Daugelio naujesnių metodų metodologija dar nėra aiškiai apibrėžta ir visuotinai priimta, o normos ribos nežinomos. Šiuo metu labiausiai standartizuotas metodas – juosmens skeleto raumenų indekso (LSMI) matavimas ties trečiuoju juosmens slanksteliu. Dėl šių priežasčių, 2018 m. atlikus sarkopenijos tyrimų metaanalizę, į tyrimą

įtrauktos tik tos publikacijos, kuriose taikyti LSMI matavimai [Mintziras, 2018]; kitų tyrimų vertinimas buvo sudėtingas dėl metodologinių problemų.

Raumenų masės ir sudėties tyrimai labiausiai paplito pastaruoju dešimtmečiu, todėl šiandien dar nėra visuotinai priimto *sarkopenijos* apibrėžimo. Šioje disertacijoje vartotas ekspertų grupių pasiūlyta sarkopenijos apibrėžtis – *sarkopenija* apibūdinama kaip raumenų masės ir funkcijos sutrikimas [Santilli, 2014; Gibson, 2015]. Mokslinėje literatūroje sarkopenija dažniausiai apibūdinama tik raumenų masės sumažėjimu (žr. 5.7 lentelę). Disertacijoje pristatytame tyrime sarkopenija diagnozuota 17,9 proc. visų šio tyrimo pacientų, sumažėjusi raumenų masė (sumažėjęs LSMI rodiklis) nustatytas net 52,5 proc. pacientų.

Šioje disertacijoje mitybinės būklės tyrimams panaudotas ir bioimpedanso analizės (BIA) metodas, pasaulyje taikomas jau kelis dešimtmečius [Grundmann, 2015]. BIA matavimų tikslumas priklauso nuo daugelio veiksnių: organizmo hidratacijos, elektrolitų koncentracijų, riebalų kiekio, odos drėgnumo ir temperatūros, aplinkos drėgnumo ir temperatūros. Matavimus riboja aplinkoje esantys elektros prietaisai. Tai riboja ir tyrimo tikslumą, ir pritaikymą klinikinėje praktikoje [Ceniccola, 2019]. Nepaisant to, kad BIA taikomas jau kelis dešimtmečius, išsamioje apžvalgoje išnagrinėjus 27 publikacijas, išskiriama normos ribų problema – naudojamos įvairios normos ribos, jos nėra visuotinai priimtose. Dėl šių priežasčių BIA matavimai gali būti vertingesni, atliekant juos visą ligos laiką tam pačiam pacientui; skirtingų pacientų palyginimas gali būti netikslus [Grundmann, 2015]. Palyginus dvigubos energijos rentgeno absorbcionometrijos (angl. *dual energy X-ray absorptiometry*, DEXA), BIA ir kompiuterinės tomografijos (KT) tyrimų tikslumą ir klinikinę naudą 50 sergančių vėžiu pacientų, nustatyta, kad BIA pasižymi mažiausiu tikslumu (net iki 9 kg liesosios kūno masės skirtumas, palyginti su DEXA tyrimais) ir nėra tinkamas nedideliems, bet klinikiniu požiūriu reikšmingiems pakitimams dinamikoje matuoti ($2,2 \pm 3,2$ proc. pokyčiai per 100 dienų, $p = 0,003$). Be to, KT metodu buvo galima identifikuoti raumenų ir riebalų masės pakitimus, kurių nebuvo galima identifikuoti DEXA ar BIA metodais [Mourtzakis, 2008].

Šioje disertacijoje, naudojant KT metodą, kūno sandaros pakitimai diagnozuoti didesniai pacientų skaičiui, negu naudojant BIA: sumažėjęs LSMI nustatytas 52,5 proc. pacientų ($n = 32$), sumažėjęs fazės kampas – 39 proc. pacientų ($n = 23$), sumažėjęs liesosios kūno masės indeksas (FFMI) – tik 3,4 proc. pacientų ($n = 2$). KT ištyrimas rutiniškai taikytas kiekvieno paciento priešoperaciniam ištyrimui, todėl kūno sandaros tyrimams nereikėjo papildomų tyrimų. Buvo reikalinga tik papildoma kompiuterinė programa.

Mitybinių sutrikimų įtaka pooperacinėms išėtimis. Atlikus kelias sistemines apžvalgas ir metaanalizes, įvairiomis vėžio rūšimis [Joglekar, 2015],

gastrointestinaliniu vėžiu [Levolger, 2015; Gibson, 2015], kasos vėžiu [Mintziras, 2018] sergantiems pacientams ir pacientams, kuriems atliekama pankreatoduodeninės rezekcijos operacija [Ratnayake, 2018], nustatytas neabejotinas neigiamas sarkopenijos poveikis ilgalaikėms ir trumpalaikėms gydymo išėjimams: net 9 tyrimuose ir 3 sisteminėse apžvalgose bei metaanalizėse nustatyta reikšminga sarkopenijos įtaka išgyvenamumui, 2 tyrimuose ir vienoje sisteminėje apžvalgoje nustatyta reikšminga įtaka pooperacinių komplikacijų dažniui (žr. 5.7 lentelę). Anksčiau aptartos metodologinės raumenų masės tyrimų problemos gali turėti įtakos ir išėjimų tyrimų rezultatams: viename iš tyrimų reikšmingos įtakos pooperacinių komplikacijų dažniui nenustatyta, matuojant juosmeninio raumens plotą, tačiau nustatyta, pritaikius juosmeninio raumens tūrio matavimus [Amini, 2015].

5.7 lentelė. Sarkopenijos ir sarkopeninio nutukimo poveikiai išėjimams, tiriant įvairias pacientų grupes

Publikacijos	Pacientų imtis, pacientų skaičius (n)	Metodas	Normos ribos	Sarkopenija	Sarkopeninis nutukimas	Įtaka išėjimams
Šios disertacijos duomenys	Pankreatoduodenektomija, n = 70.	LSMI (angl. <i>lumbar skeletal mass index</i>)	Vyrams >55 cm ² /m ² ; moterims >39 cm ² /m ² .	52,5 %**	12 %	Reikšminga įtaka pooperacinių komplikacijų dažniui ir sunkumui.
Di Sebastiano, 2013	Kasos vėžys, įvairių stadijų, n = 50.	LSMI	>55,4 cm ² /m ² vyrams; >38,9 cm ² /m ² moterims	48 %	NA	Reikšminga įtaka išgyvenamumui.
Danai, 2018	Kasos vėžys, įvairių stadijų, n = 687.	LSMI	>55,4 cm ² /m ² vyrams; >38,9 cm ² /m ² moterims	65 %	33,5 %	Reikšmingos įtakos išgyvenamumui nepastebėta (nei sarkopenijos, nei sarkopeninio nutukimo).
Cloyd, 2018	Kasos vėžys, ankstyvų stadijų, n = 127.	LSMI	>55,4 cm ² /m ² vyrams; >38,9 cm ² /m ² moterims	63 %	NA	Reikšminga įtaka išgyvenamumui.

Cooper, 2015	Kasos vėžys, ankstyvų stadijų, n = 89.		>55,4 cm ² /m ² vyrams; >38,9 cm ² /m ² moterims	52 %	23,6 %	Reikšminga įtaka išgyvenamumui.
Okumura, 2015	Kasos vėžys, ankstyvų stadijų, n = 230.	PMI (angl. <i>psaos muscle mass index</i>)	Pagal procentiles	38,6 %	NA	Reikšminga įtaka išgyvenamumui.
Peng, 2012	Kasos vėžys, ankstyvų stadijų, n = 557.	TPA (angl. <i>total psaos area</i>)	Pagal procentiles	33,3 %	NA	Reikšminga įtaka išgyvenamumui. Reikšmingos įtakos pooperacinių komplikacijų dažniui nenustatyta.
Amini, 2015	Kasos vėžys, ankstyvų stadijų, n = 763.	TPA ir TPV (angl. <i>total psaos volume</i>)	Pagal procentiles	25,1 % (TPA); 19,9 % (TPV).	3,5 % (TPA); 2,5 % (TPV).	TPA metodu nustatyta sarkopenija neturėjo reikšmingos įtakos pooperacinių komplikacijų dažniui, o TPV metodu išmatuota sarkopenija turėjo reikšmingą įtaką pooperacinių komplikacijų dažniui ir išgyvenamumui.
Joglar, 2015	Kasos vėžys, ankstyvų stadijų, n = 93.	TPA ir HUAC (angl. <i>Hounsfeld Unit Average CaL-culation</i>)	Pagal procentiles	26,3 %	NA	Reikšminga įtaka pooperacinių komplikacijų dažniui ir hospitalizacijos trukmei.
Choi, 2015	Kasos vėžys, išplitęs, n = 484.	LSMI	Pagal procentiles	21,3 %	NA	Reikšminga įtaka išgyvenamumui.
Joglekar, 2015b	Kasos vėžys, išplitęs, n = 228.	LSMI	>43 cm ² /m ² , kai KMI <25, ir >53 cm ² /m ² , kai KMI >25 vyrams;	60,5 %	NA	Reikšmingos sarkopenijos įtakos išgyvenamumui nenustatyta.

			>41 cm ² /m ² moterims			Nustatyta reikšminga sarkopeninio nutukimo įtaka išgyvenamumui.
Kays, 2018	Kasos vėžys, išplitęs, n = 53.	LSMI	>52,4 cm ² /m ² vyrams; >38,5 cm ² /m ² moterims	49 %	11 %	Reikšminga sarkopenijos ir sarkopeninio nutukimo įtaka išgyvenamumui.
Ratnayake*, 2018	Pankreatek- tomija, įvairūs pacientai, sisteminė apžvalga: 13 pub- likacijų, n = 3 608.	Įvairūs	Įvairios	NA	NA	Reikšmingos įtakos poopera- cinių komplika- cijų dažniui nenustatyta. Nustatyta reikšminga įtaka hospitalizacijos trukmei.
Pecorelli, 2016	Kasos vėžys, ankstyvų stadijų, n = 202.	TAMA (angl. <i>total abdominal muscle area</i>)	>52,4 cm ² /m ² vyrams; >38,5 cm ² /m ² moterims	65 %	NA	Reikšminga įtaka išgyvenamumui ir pooperacinių komplikacijų dažniui.
Mintziras*, 2018	Kasos vėžys, įvairių stadijų, sisteminė apžvalga: 11 pub- likacijų, n = 2 297.	Įtraukti tik tyrimai, kuriuose matuotas LSMI	Įvairios	45,4 % (21,3– 65,3 %)	13 % (0,6– 25 %)	Reikšminga sarkopenijos ir sarkopeninio nutukimo įtaka išgyvenamumui. Reikšminga sarkopeninio nutukimo įtaka pooperacinių komplikacijų dažniui ir sunkumui.
Tan, 2009	Kasos vėžys, išplitęs, n = 111.	LSMI	>52,4 cm ² /m ² vyrams; >38,5 cm ² /m ² moterims	55,9 %	16,2 %	Reikšminga sarkopeninio nutukimo įtaka išgyvenamumui.
Levolger*, 2015	Gastroin- testinalinis vėžys, operabilus, sisteminė apžvalga: 13 pub- likacijų, n = 2 884.	Įvairūs	Įvairios	17–79 %	NA	Reikšminga įtaka išgyvenamumui.

Joglekar*, 2015b	Įvairių rūšių vėžys, operabilus, sisteminė apžvalga: 14 publikacijų.	Įvairūs	Įvairios	11,1–68,8 %	NA	Reikšminga įtaka išgyvenamumui ir pooperacinių komplikacijų dažniui.
---------------------	--	---------	----------	-------------	----	--

* Sisteminės apžvalgos.

** Disertacijoje nurodoma kaip sumažėjęs LSMI rodiklis.

Šioje disertacijoje taip pat nustatytas sarkopenijos ir kitų mitybinių sutrikimų poveikis pooperacinių komplikacijų dažniui. Pritaikius regresijos lygtis (žr. 4.19 ir 4.20 lenteles), nustatyta didelė bendra mitybinės būklės rodiklių įtaka komplikacijų dažniui ir sunkumui (CCI): determinacijos koeficientas $R^2 = 0,7107435$ (71,1 %), labiausiai CCI rodiklį (priklausomas) lėmė FFMI kategorinis rodiklis (nepriklausomas). Atskirų mitybinės būklės rodiklių analizė parodė, kad tinkamiausią modelį CCI prognozuoti sudarė kelių objektyvių rodiklių suma (žr. 4.21 lentelę) (regresijos modelis: LSMI kategorinis rodiklis + fazės kampo kategorinis rodiklis + LSMI + sarkopenija; determinacijos koeficientas $R^2 = 0,3990847$ (39,9 %)). Nustatyta reikšminga CCI tiesioginė priklausomybė nuo sarkopenijos: sarkopenijos reikšmei padidėjus vienu vienetu, CCI padidėja 7,26 vieneto.

Pažymėtina, kad šioje disertacijoje nustatytas statistiškai reikšmingai didesnis sunkių ir dauginių komplikacijų dažnis vyriškos lyties pacientams, nors pooperacinių SUA rodiklių skirtumų tarp lyčių nebuvo. Panagrinėję mitybinių sutrikimų pasiskirstymą tarp lyčių PDAC grupėje, nustatėme, kad visų mitybinių sutrikimų dažnis vyriškos lyties pacientams buvo didesnis, o fazės kampo skirtumai tarp lyčių buvo statistiškai reikšmingi (žr. 4.6 lentelę). Galima daryti prielaidą, kad šie skirtumai galėjo lemti pooperacinių komplikacijų dažnio skirtumus tarp lyčių. Labai plačios apimties japonų tyrime ($n = 17\ 564$) ištirti pankreatoduodeninės rezekcijos komplikacijų rizikos veiksniai. Labiausiai su sunkiomis pooperacinėmis komplikacijomis (Clavien-Dindo IV–V) koreliavo išplitusio vėžio diagnozė, sisteminio uždegimo rodikliai, serumo albumino koncentracija <25 g/l, padidėjusi kreatinino koncentracija, gretimos patologijos ir vyriška lytis [Aoki, 2017].

Sarkopeninis nutukimas. Pasaulyje plinta nutukimo epidemija. Be to, nutukimas yra daugelio rūšių vėžio rizikos veiksnys. Todėl šiais laikais vis opesnė problema – mitybiniai nutukusių ar atsvario turinčių pacientų sutrikimai, visų pirma – sarkopeninis nutukimas. Sarkopeninio nutukimo dažnis publikuotuose

tyrimuose ir sisteminėse apžvalgose labai platus – 0,6–33,5 proc. (žr. 5.6 lentelę). Šią įvairovę gali lemti įvairios priežastys, įskaitant ir pacientų imčių skirtumus, ir metodologines tyrimų problemas. Šioje disertacijoje nustatytas sarkopeninio nutukimo dažnis – 12 proc. Tyrimų yra nedaug, tačiau, galima manyti, kad sarkopeninis nutukimas susijęs su daug blogesnėmis chirurginio gydymo ir ilgalaikėmis išėtimis: trijuose tyrimuose nustatyta reikšminga sarkopeninio nutukimo įtaka išgyvenamumui, viename tyrime – reikšminga įtaka pooperacinių komplikacijų dažniui; tik viename tyrime sarkopeninis nutukimas neturėjo įtakos išgyvenamumui. Nutukimas, net ir nematuojuant raumenų masės, susijęs su blogesnėmis chirurginio gydymo išėtimis ir didesne pooperacinių komplikacijų rizika [Sahakyan, 2016]. Šioje disertacijoje išskyrus skirtingų KMI kategorijų ir mitybinių sutrikimų (sarkopenija, kacheksija) grupes ir palyginus išėičių skirtumus, nustatyta, kad sarkopeninio nutukimo grupėje CCI indeksas buvo didžiausias (CCI mediana = 32,9, plg. CCI mediana bendroje pacientų imtyje – 20,9), t. y. pacientai, kuriems diagnozuotas sarkopeninis nutukimas, patyrė daugiausia sunkiausių komplikacijų. Sisteminio uždegiminio atsako rodiklių (IL-6 ir CRP) koncentracijos po operacijos buvo didžiausios nutukusių pacientų grupėje (≥ 30 kg/m²) (tiek pacientų, kuriems nustatyta sarkopenija, tiek pacientų, kuriems sarkopenija nediagnozuota). Didesnis CCI indeksas pastebėtas ir nepakankamos mitybos pacientų, kuriems nustatyta sarkopenija, grupėje (CCI = 28,9). Vertinant literatūros apžvalgos ir šios disertacijos duomenis, pacientai, kurių didžiausias ir mažiausias KMI ir kuriems nustatyta sarkopenija, priklauso didžiausios rizikos grupei.

Kiekybinio aminorūgščių kraujo plazmoje tyrimo pritaikomumas mitybinių sutrikimų diagnostikai. Šioje disertacijoje, taikydami eksperimentinį tyrimų metodą – kiekybinį aminorūgščių kraujo plazmoje tyrimą, nustatėme statistiškai reikšmingą priklausomybę tarp mitybinės būklės rodiklių bei mitybinių sutrikimų ir keturių aminorūgščių koncentracijų (Ala, Glu, Aaba ir Lys). Be to, šioje disertacijoje nustatyta statistiškai reikšminga priklausomybė tarp PDAC diagnozės ir 3-metilo histidino, vieno iš specifinių skeleto raumenų metabolitų. Svarbu tai, kad instrumentiniais tyrimų metodais tiriamos absoliučios kūno svorio ir sandaros vertės (pvz., raumenų masė ar liesoji kūno masė tam tikru metu), o laboratoriniai tyrimų metodai, įskaitant aminorūgščių tyrimus, atspindi skeleto raumenų apykaitą. Minėti tyrimų metodai vertina skirtingus parametrus, todėl svarbu derinti skirtingus (instrumentinius ir laboratorinius) tyrimų metodus, galimai išvedant sudėtinius diagnostinius ir prognostinius biožymenų indeksus. Tokie sudėtiniai žymenys gali sumažinti raumenų masės tyrimų rezultatų variabilumą, priklausomą nuo tokių veiksnių, kaip paciento amžius, fizinė būklė ir bendra organizmo būklė, ir padidinti mitybinių sutrikimų diagnostikos tikslumą.

Šiuo metu tyrimų, kuriuose būtų derinami skirtingi instrumentiniai ir laboratoriniai mitybinės būklės rodikliai ir lyginamos šių rodiklių priklausomybės, nėra, todėl disertacijos rezultatų palyginti su analogiškais mokslinės literatūros duomenimis negalime.

6. IŠVADOS

- 6.1. Kiekybinis aminorūgščių tyrimas gali būti svarbus, diferencijuojant PDAC ir kitus periampulinius navikus: nustatyti reikšmingi vienuolikos aminorūgščių (Thr, Asn, Gln, Gly, Citr, Aaba, Cysth, Lys, His, 3MHis, Arg) koncentracijų pokyčiai, lyginant PDAC ir kitų periampulinių navikų grupes; trijų aminorūgščių koncentracijų (Asn, Aaba, His) kraujo plazmoje koreliacija su vėžio stadijomis; kai kurių aminorūgščių koncentracijų būdinga dinamika, priklausomai nuo vėžio stadijos; 3-metilo histidino – specifinio skeleto raumenų metabolito – koncentracijų koreliacija su PDAC diagnoze.
- 6.2. Sisteminio uždegiminio atsako rodiklių matavimas prieš operaciją ir po jos gali turėti svarbią reikšmę kaip (a) diagnostinis PDAC žymuo (palyginti su kitų periampulinių navikų grupe, nustatyti reikšmingi IL-6 ir CRB koncentracijų skirtumai), (b) prognostinis žymuo (nustatyta IL-6 ir CRB koncentracijų sąsaja su pooperacinių komplikacijų dažniu) ir (c) vėžio kacheksijos žymuo (nustatyta reikšminga mitybinės būklės rodiklių įtaka pooperaciniams IL-6 ir CRB koncentracijoms).
- 6.3. Perioperaciniu laikotarpiu paskirti papildai su imunomoduliaciniais komponentais gali sumažinti sunkių ir (ar) dauginių komplikacijų dažnį ir gali būti ypač naudingi pacientams, sergantiems PDAC, galimai dėl didesnių imuninės sistemos sutrikimų.
- 6.4. Išsamus komplikacijų indeksas (CCI) išsiskiria didesniu jautrumu, palyginti su Clavien-Dindo klasifikacija (CDC), vertinant pooperacinių komplikacijų dažnius: nustatytas statistiškai reikšmingas imunomitybos poveikis sunkių ir (ar) dauginių komplikacijų dažniui, vertinant pooperacines komplikacijas pagal CCI, bet ne CDC.
- 6.5. Mitybinių sutrikimų patikros įrankis NRS 2002, subjektyvūs rodikliai ir antropometriniai matavimai (įskaitant KMI) nepakankamai jautrūs mitybinių sutrikimų diagnostikai sergančiųjų PDAC ir kitais periampuliniiais navikais grupėje. Jautriausias klinikinėje praktikoje lengvai pritaikomas metodas – KT matuojamas juosmens skeleto raumenų indeksas (LSMI), kurio sumažėjimas nustatytas daugiau negu pusei (52,5 %) tirtų pacientų.
- 6.6. Glaudžiai patogenezėje susiję vėžio biologijos ir sisteminius poveikius atspindintys laboratorinių (aminorūgščių koncentracijos plazmoje, sisteminio uždegiminio atsako) ir instrumentinių tyrimų (kūno sandaros tyrimų ir mitybinės būklės) rodikliai koreliuoja tarpusavyje ir lemia gydymo išeitį.

7. PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

Kasos vėžio patogenezė sudėtinga ir daugialypė, apimanti būdingus kasos vėžio biologijos ir sisteminio poveikio aspektus. Kiekvieno sergančiojo organizme visi šie vėžio patogenezės aspektai – progresuojanti kancerogenezė, vietiniai ir sisteminiai imuniniai atsakai, medžiagų apykaitos ir mitybiniai sutrikimai – yra glaudžiai susiję, o jų sąveika lemia gydymo parinkimą ir sergančiojo prognozę. Nepaisant pastarųjų metų mokslo pasiekimų kasos vėžio srityje, išlieka daug svarbių klinikinės praktikos problemų, kurios lemia ne tik augantį mirtingumą, bet ir didesnę sergamumą bei blogesnę pacientų gyvenimo kokybę. Visapusiškas ir individualizuotas požiūris labai svarbu, norint pagerinti kasos ir periampulinių navikų gydymo rezultatus ir prognozę. Sistemingas, kompleksinis požiūris, apimantis ir kasos vėžio biologijos, ir sisteminius veiksnius, atsižvelgiantis į svarbiausias dabartines kasos vėžio prevencijos, diagnostikos ir gydymo problemas, taikant įrodymais grįstos medicinos principus, – būtinos sąlygos, norint pagerinti sergančiųjų kasos vėžiu išgytį. Šios sąlygos gali būti užtikrinamos daugiadiscipliniuose didelio chirurginio aktyvumo centruose, kuriuose ne tik pasiekama geresnių gydymo rezultatų, bet ir sudaromos sąlygos išgytims nuolat vertinti, analizuoti ir kokybei gerinti.

Toliau pateikiamos disertacijos pagrindu parengtos sergančiųjų kasos vėžiu ištyrimo ir gydymo etapų praktinės rekomendacijos.

7.1. Diagnostika

Gerinant kasos vėžio diagnostikos savalaikiškumą ir tikslumą (įskaitant vėžio ir gerybinių kasos navikų diferenciaciją ir tikslų vėžio stadijavimą), svarbu taikyti ne tik įprastinius instrumentinius tyrimų metodus, bet ir įvairius biožymenis. Kasos vėžio patogenezėje ypač svarbios aminorūgštys. Atskirų aminorūgščių koncentracijų pokyčiai gali atspindėti tiek vėžio biologijos, tiek ir sisteminius poveikius ir yra potencialiai pritaikomi ankstyvų, net ikidiagnostinių vėžio stadijų diagnostikai. Atliekant aminorūgščių tyrimus, ypač svarbu atsižvelgti į metodologinius tyrimų ypatumus ir tinkamą pacientų skirstymą tyrimams.

7.2. Prognozavimas ir gydymo parinkimas

Paciento prognozė ir gydymo parinkimas priklauso ne tik nuo kasos vėžio išplitimo, bet ir nuo sisteminių vėžio poveikių, įskaitant mitybinius sutrikimus ir SUA. Vis dėlto dabartinėje klinikinėje praktikoje šių sisteminių poveikių ištyrimas ir gydymas yra nepakankamas ir dažnai lemia nepatenkintus klinikinius pacientų poreikius. Gerinant prognozavimą ir laikantis individualizuotos, į pacientą orientuotos

klinikinės praktikos principų, svarbu atsižvelgti ir į kasos vėžio išplitimą, ir į sisteminius kasos vėžio poveikius (pvz., sarkopeniją ir sarkopeninį nutukimą).

7.3. Priešoperacinis ištyrimas ir paruošimas

Sergantiesiems kasos vėžiu net ir ankstyvose stadijose mitybinių sutrikimų nustatoma labai dažnai. Anksčiausiai, vystantis ligai, pastebimas skeleto raumenų masės mažėjimas. Mitybinės rizikos vertinimo įrankiai ir subjektyvūs duomenys, gauti apklausų būdu, gali būti nepakankamai jautrūs, identifikuojant mitybinių sutrikimų riziką turinčius pacientus. KMI vertinimas taip pat nėra tinkamas mitybinių sutrikimų diagnostikai: sarkopenija nustatoma visų KMI kategorijų pacientams. Kadangi ankstyviausias mitybinių sutrikimų požymis – skeleto raumenų masės sumažėjimas arba sarkopenija, jautriausi ankstyvojoje diagnostikoje – kūno sandaros tyrimų metodai, o didžiausią praktinį pritaikymą sergantiesiems kasos vėžiu turi KT metodai (tinkamiausias – kasos ligoms pritaikytas KT protokolai). Gerinant diagnostikos tikslumą, instrumentinius tyrimų metodus gali papildyti laboratoriniai rodikliai, atspindintys skeleto raumenų apykaitą (pvz., 3-metilo histidino ar šakotos grandies aminorūgščių koncentracijos plazmoje).

7.4. Gydymas

Sergant vėžiu, veiksmingas gali būti tik savalaikis mitybinių sutrikimų gydymas, todėl ypač svarbu mitybinius sutrikimus diagnozuoti ir koreguoti laiku. Sergantiesiems kasos vėžiu būdingi ne tik mitybiniai, bet ir sudėtingi imuninės sistemos sutrikimai: viena vertus, sustiprėjęs SUA, kita vertus, – vėžinė imunosupresija.

Pankreatoduodeninės rezekcijos operacija – plačios apimties chirurginis stresas, sukiantis imuninių ir mitybinių sutrikimų ir pasižymintis ypač dideliu pooperaciniu sergamumu. Dėl šios priežasties labai svarbu tinkamas pacientų paruošimas operacijai. Trumpalaikes ir ilgalaikes pacientų išeitis gali pagerinti imunomityba. Ji gali būti tinkama vėžiu sergantiems pacientams.

7.5. Išeičių vertinimas

Vertinant sergančiųjų kasos vėžiu trumpalaikes ir ilgalaikes išeitis, svarbu atsižvelgti į keletą veiksnių: kasos vėžio biologijos aspektus (pvz., sisteminiai biožymenys) ir sisteminius vėžio poveikius (pvz., sarkopenija, imuniniai sutrikimai). Tinkamas pacientų skirstymas ir detalus fenotipavimas padeda identifikuoti svarbiausius išeitis lemiančius veiksnius ir, galiausiai, pagerinti sergančiųjų kasos vėžiu prognozes ir parenkamą gydymą.

8. PUBLIKACIJŲ DISERTACIJOS TEMA SĄRAŠAS

- Tumas J, Kvederaviciute K, Petrulionis M, Kurlinkus B, Rimkus A, Sakalauskaite G, Cicenias J, Sileikis A. Metabolomics in pancreatic cancer biomarkers research. *Med Oncol.* 2016; 33(12): 133. doi: 10.1007/s12032-016-0853-6. Review.
- Tumas J, Baskirova I, Petrenas T, Norkuniene J, Strupas K, Sileikis A. Towards a Personalized Approach in Pancreatic Cancer Diagnostics Through Plasma Amino Acid Analysis. *Anticancer Res.* 2019; 39(4): 2035–2042. doi: 10.21873/anticancer.13314.
- Tumas J, Jasiūnas E, Strupas K, Šileikis A. Effects of Immunonutrition on Comprehensive Complication Index in Patients Undergoing Pancreatoduodenectomy. *Medicina* 2020; 56(2). doi: 10.3390/medicina56020052.

9. PRANEŠIMAI TARPTAUTINĖSE KONFERENCIJOSE

- Stendinis pranešimas „Challenges and Opportunities of Contemporary Nutritional Evaluation in Patients Scheduled for Pancreatoduodenal Resection“. In: „Evolutionary medicine: pre-existing mechanisms and patterns of current health issues“. Vilnius (Lietuva), 2016.
- Stendinis pranešimas „Nutritional evaluation and surgical outcome measures in patients scheduled for pancreatoduodenal resection (radiological view)“. 7th Baltic Congress of Radiology. Kaunas (Lietuva), 2018.
- Žodinis pranešimas „Nutritional evaluation and surgical outcome measures in patients scheduled for pancreatoduodenal resection“. 9th Congress of Baltic Association of Surgeons. Klaipėda (Lietuva), 2018.
- Žodinis pranešimas „Towards a Personalized Approach in Pancreatic Cancer Diagnostics Through Plasma Amino Acid Analysis“. Baltic metabolic group meeting. Riga (Latvija), 2019.

10. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Adiamah A, Skočepa P et al. The Impact of Preoperative Immune Modulating Nutrition on Outcomes in Patients Undergoing Surgery for Gastrointestinal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg.* 2019; 270(2): 247–256. doi: 10.1097/SLA.0000000000003256.
2. Ahola-Olli AV, Mustelin L et al. Circulating metabolites and the risk of type 2 diabetes: a prospective study of 11,896 young adults from four Finnish cohorts. *Diabetologia* 2019; 62(12): 2298–2309. doi: 10.1007/s00125-019-05001-w.
3. Alazawi W, Pirmadjid N et al. Inflammatory and Immune Responses to Surgery and Their Clinical Impact. *Ann Surg.* 2016; 264(1): 73–80. doi: 10.1097/SLA.0000000000001691.
4. Amini N, Spolverato G et al. Impact Total Psoas Volume on Short- and Long-Term Outcomes in Patients Undergoing Curative Resection for Pancreatic Adenocarcinoma: a New Tool to Assess Sarcopenia. *J Gastrointest Surg.* 2015; 19(9): 1593–1602. doi: 10.1007/s11605-015-2835-y.
5. Ansari D, Friess H et al. Pancreatic cancer: disease dynamics, tumor biology and the role of the microenvironment. *Oncotarget.* 2018; 9(5): 6644–6651. doi: 10.18632/oncotarget.24019.
6. Aoki S, Miyata H et al. Risk factors of serious postoperative complications after pancreaticoduodenectomy and risk calculators for predicting postoperative complications: a nationwide study of 17,564 patients in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2017; 24(5): 243–251. doi: 10.1002/jhbp.438.
7. Apte MV, Wilson JS. Pancreatic cancer: A multipronged approach to pancreatic cancer treatment. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016; 13(7): 385–387. doi: 10.1038/nrgastro.2016.75.
8. Arends J, Bachmann P et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr.* 2017; 36(1): 11–48. doi:10.1016/j.clnu.2016.07.015.
9. Arends J, Baracos V et al. ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition. *Clin Nutr.* 2017; 36(5): 1187–1196. doi: 10.1016/j.clnu.2017.06.017.
10. Argilés JM, Stemmler B et al. Inter-tissue communication in cancer cachexia. *Nat Rev Endocrinol.* 2018; 15(1): 9–20. doi: 10.1038/s41574-018-0123-0.
11. Ashida R, Okamura Y et al. The Impact of Preoperative Enteral Nutrition Enriched with Eicosapentaenoic Acid on Postoperative Hypercytokinemia after Pancreatoduodenectomy: The Results of a Double-Blinded Randomized Controlled Trial. *Dig Surg.* 2019; 36(4): 348–356. doi: 10.1159/000490110.

12. Babic A, Schnure N et al. Plasma inflammatory cytokines and survival of pancreatic cancer patients. *Clin Transl Gastroenterol.* 2018; 9(4): 145. doi: 10.1038/s41424-018-0008-5.
13. Bailey P, Chang DK et al. Genomic analyses identify molecular subtypes of pancreatic cancer. *Nature.* 2016; 531(7592): 47–52. doi: 10.1038/nature16965.
14. Ballehaninna UK, Chamberlain RS. The clinical utility of serum CA 19-9 in the diagnosis, prognosis and management of pancreatic adenocarcinoma: An evidence based appraisal. *J Gastrointest Oncol.* 2012; 3(2): 105–119. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2011.021.
15. Baracos V, Kazemi-Bajestani SM. Clinical outcomes related to muscle mass in humans with cancer and catabolic illnesses. *Int J Biochem Cell Biol.* 2013; 45(10): 2302–2308. doi: 10.1016/j.biocel.2013.06.016.
16. Barauskas G, Gulbinas A et al. Tumor-related factors and patient' s age influence survival after resection for ampullary adenocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2008; 15(4): 423–428. doi: 10.1007/s00534-007-1313-7.
17. Bathe OF, Shaykhutdinov R et al. Feasibility of identifying pancreatic cancer based on serum metabolomics. *Cancer Epidemiol Biomark Prev.* 2011; 20(1): 140–147. doi:10.1158/1055-9965.EPI-10-0712.
18. Bi X, Henry CJ. Plasma-free amino acid profiles are predictors of cancer and diabetes development. *Nutr Diabetes* 2017; 7(3): e249. doi: 10.1038/nutd.2016.55.
19. Blankenstein T, Coulie PG et al. The determinants of tumour immunogenicity. *Nat Rev Cancer.* 2012; 12(4): 307–313. doi: 10.1038/nrc3246.
20. Blum R, Kloog Y. Metabolism addiction in pancreatic cancer. *Cell Death Dis.* 2014; 5: e1065. doi: 10.1038/cddis.2014.38.
21. Bockhorn M, Uzunoglu FG et al. Borderline resectable pancreatic cancer: a consensus statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery* 2014; 155(6): 977–988. doi: 10.1016/j.surg.2014.02.001.
22. Boutron I, Aitman DG et al. CONSORT Statement for Randomized Trials of Nonpharmacologic Treatments: A 2017 Update and a CONSORT Extension for Nonpharmacologic Trial Abstracts. *Ann Intern Med.* 2017; 167(1): 40–47. doi: 10.7326/M17-0046.
23. Bozzetti F, Zuperc-Kania B. Toward a cancer-specific diet. *Clin Nutr.* 2016; 35(5): 1188–1195. doi: 10.1016/j.clnu.2015.01.013.
24. Braga M, Wischmeyer PE et al. Clinical evidence for pharmaconutrition in major elective surgery. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2013; 37(5 Suppl): 66S–72S. doi: 10.1177/0148607113494406.

25. Brunicaudi FC (ed.). Schwartz's principles of surgery, 10th Edition. © 2015 by McGraw-Hill Education.
26. Burden S, Todd C et al. Pre-operative nutrition support in patients undergoing gastrointestinal surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 11: CD008879. doi: 10.1002/14651858.CD008879.pub2.
27. Cala MP, Agulló-Ortuño MT et al. Multiplatform plasma fingerprinting in cancer cachexia: a pilot observational and translational study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2018; 9(2): 348–357. doi: 10.1002/jcsm.12270.
28. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated Genomic Characterization of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Cancer Cell.* 2017; 32(2): 185–203.e13. doi: 10.1016/j.ccell.2017.07.007.
29. Canivet C, Gourgou-Bourgade S et al. A prospective clinical and biological database for pancreatic adenocarcinoma: the BACAP cohort. *BMC Cancer* 2018; 18(1): 986. doi: 10.1186/s12885-018-4906-4.
30. Cederholm T, Barazzoni R et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr.* 2017; 36(1): 49–64. doi: 10.1016/j.clnu.2016.09.004.
31. Cederholm T, Bosaeus I et al. Diagnostic criteria for malnutrition – an ESPEN consensus statement. *Clin Nutr.* 2015; 34(3): 335–340. doi: 10.1016/j.clnu.2015.03.001.
32. Ceniccola GD, Castro MG et al. Current technologies in body composition assessment: advantages and disadvantages. *Nutrition* 2019; 62: 25–31. doi: 10.1016/j.nut.2018.11.028.
33. Chandrasegaram MD, Chen JW et al. Advances in Molecular Pathology and Treatment of Periampullary Cancers. *Pancreas.* 2016; 45(1): 32–39. doi: 10.1097/MPA.0000000000000385. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26348463>>.
34. Chen W. Pancreas – WHO classification of tumors. *PathologyOutlines* 2018; <<http://www.pathologyoutlines.com/topic/pancreaswho.html>>.
35. Choi Y, Oh DY et al. Skeletal Muscle Depletion Predicts the Prognosis of Patients with Advanced Pancreatic Cancer Undergoing Palliative Chemotherapy, Independent of Body Mass Index. *PLoS One* 2015; 10(10): e0139749. doi: 10.1371/journal.pone.0139749.
36. Cynober LC (ed.). *Metabolic and therapeutic aspects of amino acids in clinical nutrition.* 2003. CRC Press, Boca Raton, FL.
37. Cloyd JM, Nogueras-González GM et al. Anthropometric Changes in Patients with Pancreatic Cancer Undergoing Preoperative Therapy and Pancreatoduodenectomy. *J Gastrointest Surg.* 2018; 22(4): 703–712.

- doi: 10.1007/s11605-017-3618-4. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29230694>>.
38. Collisson EA, Sadanandam A et al. Subtypes of pancreatic ductal adenocarcinoma and their differing responses to therapy. *Nat Med.* 2011; 17(4): 500–503. doi: 10.1038/nm.2344.
 39. Cooper AB, Slack R et al. Characterization of Anthropometric Changes that Occur During Neoadjuvant Therapy for Potentially Resectable Pancreatic Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2015; 22(7): 2416–2423. doi: 10.1245/s10434-014-4285-2. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25519927>>.
 40. Cruz-Jentoft AJ, Morley J. *Sarcopenia* 1st edition. John Wiley & Sons; 2012. Chapter 2.
 41. Daemen A, Peterson D et al. Metabolite profiling stratifies pancreatic ductal adenocarcinomas into subtypes with distinct sensitivities to metabolic inhibitors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015; 112(32): E4410-7. doi: 10.1073/pnas.1501605112.
 42. Dang CV. Links between metabolism and cancer. *Genes Dev.* 2012; 26(9): 877–890. doi: 10.1101/gad.189365.112.
 43. Davis VW, Schiller DE et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma is associated with a distinct urinary metabolomic signature. *Ann Surg Oncol.* 2013; 20 Suppl 3: S415-23. doi: 10.1245/s10434-012-2686-7.
 44. de la Plaza Llamas R, Ramia Ángel JM et al. Clinical Validation of the Comprehensive Complication Index as a Measure of Postoperative Morbidity at a Surgical Department: A Prospective Study. *Ann. Surg.* 2018; 268: 838–844. doi:10.1097/SLA.0000000000002839.
 45. de Wilde RF, Besselink MG et al. Impact of nationwide centralization of pancreaticoduodenectomy on hospital mortality. *Br J Surg.* 2012; 99(3): 404–410. doi: 10.1002/bjs.8664.
 46. DeLegge MH, Kelly AT. State of nutrition support teams. *Nutr Clin Pract.* 2013; 28(6): 691–697. doi: 10.1177/0884533613507455.
 47. Delphan M, Lin T et al. Associations of branched-chain amino acids with parameters of energy balance and survival in colorectal cancer patients: Results from the ColoCare Study. *Metabolomics* 2018; 14: 22. doi: 10.1007/s11306-017-1314-8.
 48. Deng T, Lyon CJ et al. Obesity, Inflammation, and Cancer. *Annu Rev Pathol.* 2016; 11: 421–449. doi: 10.1146/annurev-pathol-012615-044359.
 49. Di Sebastiano KM, Yang L et al. Accelerated muscle and adipose tissue loss may predict survival in pancreatic cancer patients: the relationship with diabetes and anaemia. *Br J Nutr.* 2013; 109(2): 302–312. doi: 10.1017/S0007114512001067.

50. Doherty GJ, Petruzzelli M et al. Cancer Treatment in the Genomic Era. *Annu Rev Biochem.* 2019; 88: 247–280. doi: 10.1146/annurev-biochem-062917-011840.
51. Ducreux M, Seufferlein T et al. Systemic treatment of pancreatic cancer revisited. *Semin Oncol.* 2019; 46(1): 28–38. doi: 10.1053/j.seminoncol.2018.12.003.
52. Easton R, Balogh ZJ. Peri-operative changes in serum immune markers after trauma: a systematic review. *Injury* 2014; 45(6): 934–941. doi: 10.1016/j.injury.2013.12.002.
53. Erdmann JI, Eskens FA et al. Histological and Molecular Subclassification of Pancreatic and Nonpancreatic Periapillary Cancers: Implications for (Neo) Adjuvant Systemic Treatment. *Ann Surg Oncol.* 2015; 22(7): 2401–2407. doi: 10.1245/s10434-014-4267-4.
54. Evans DC, Martindale RG et al. Nutrition optimization prior to surgery. *Nutr Clin Pract.* 2014; 29(1): 10–21. <<http://dx.doi.org/10.1177/0884533613517006>>.
55. Evans WJ. Skeletal muscle loss: cachexia, sarcopenia, and inactivity. *Am J Clin Nutr.* 2010; 91(4): 1123S–1127S. doi: 10.3945/ajcn.2010.28608A.
56. Falasca M, Kim M et al. Pancreatic cancer: Current research and future directions. *Biochim Biophys Acta* 2016; 1865(2): 123–132. doi: 10.1016/j.bbcan.2016.01.001.
57. Fearon K, Strasser F et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol.* 2011; 12(5): 489–495. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70218-7.
58. Ferlay J, Soerjomataram I et al. Cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase. <<http://globocan.iarc.fr>>.
59. Fest J, Vijfhuizen LS et al. Search for Early Pancreatic Cancer Blood Biomarkers in Five European Prospective Population Biobanks Using Metabolomics. *Endocrinology* 2019; 160(7): 1731–1742. doi: 10.1210/en.2019-00165.
60. Fujiwara Y, Kobayashi T et al. Metabolomics evaluation of serum markers for cachexia and their intra-day variation in patients with advanced pancreatic cancer. *PLoS One* 2014; 9(11): e113259. doi: 10.1371/journal.pone.0113259.
61. Fukutake N, Ueno M et al. A Novel Multivariate Index for Pancreatic Cancer Detection Based On the Plasma Free Amino Acid Profile. *PLoS One* 2015; 10(7): e0132223. doi: 10.1371/journal.pone.0132223.
62. Fung MKL, Chan GC. Drug-induced amino acid deprivation as strategy for cancer therapy. *J Hematol Oncol.* 2017; 10(1): 144. doi: 10.1186/s13045-017-0509-9.

63. Gade J, Levring T et al. The Effect of Preoperative Oral Immunonutrition on Complications and Length of Hospital Stay After Elective Surgery for Pancreatic Cancer-A Randomized Controlled Trial. *Nutr Cancer* 2016; 68(2): 225–233. doi: 10.1080/01635581.2016.1142586.
64. Gallego J, López C et al. Biomarkers in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Clin Transl Oncol*. 2017; 19(12): 1430–1437. doi: 10.1007/s12094-017-1691-5.
65. Gaudillière B, Fragiadakis GK et al. Clinical recovery from surgery correlates with single-cell immune signatures. *Sci Transl Med*. 2014; 6(255): 255ra131. doi: 10.1126/scitranslmed.3009701.
66. Ger M, Kaupinis A et al. Proteomic Identification of FLT3 and PCBP3 as Potential Prognostic Biomarkers for Pancreatic Cancer. *Anticancer Res*. 2018; 38(10): 5759–5765. doi: 10.21873/anticancer.12914.
67. Giardino A, Girelli R et al. Triple approach strategy for patients with locally advanced pancreatic carcinoma. *HPB (Oxford)* 2013; 15(8): 623–627. doi: 10.1111/hpb.12027.
68. Gibson DJ, Burden ST et al. The role of computed tomography in evaluating body composition and the influence of reduced muscle mass on clinical outcome in abdominal malignancy: a systematic review. *Eur J Clin Nutr*. 2015; 69(10): 1079–1086. doi: 10.1038/ejcn.2015.32.
69. Grundmann O, Yoon SL et al. The value of bioelectrical impedance analysis and phase angle in the evaluation of malnutrition and quality of life in cancer patients a comprehensive review. *Eur J Clin Nutr*. 2015; 69(12): 1290–1297. doi: 10.1038/ejcn.2015.126.
70. Guan H, Chen S et al. Effects of Enteral Immunonutrition in Patients Undergoing Pancreaticoduodenectomy: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Ann Nutr Metab*. 2019; 74(1): 53–61. doi: 10.1159/000495468.
71. Guasch-Ferré M, Hruby A et al. Metabolomics in Prediabetes and Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Care* 2016; 39(5): 833–846. doi: 10.2337/dc15-2251.
72. Guillaumond F, Leca J et al. Strengthened glycolysis under hypoxia supports tumor symbiosis and hexosamine biosynthesis in pancreatic adenocarcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110(10): 3919–3924. doi: 10.1073/pnas.1219555110.
73. Gurusamy KS, Kumar S et al. Resection versus other treatments for locally advanced pancreatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; (2): CD010244. doi: 10.1002/14651858.CD010244.pub2.

74. Ham DJ, Caldwor MK et al. Arginine protects muscle cells from wasting in vitro in an mTORC1-dependent and NO-independent manner. *Amino Acids*. 2014; 46(12): 2643–2652. doi: 10.1007/s00726-014-1815-y.
75. Hamada S, Masamune A et al. IL-6/STAT3 Plays a Regulatory Role in the Interaction Between Pancreatic Stellate Cells and Cancer Cells. *Dig Dis Sci*. 2016; 61(6): 1561–1571. doi: 10.1007/s10620-015-4001-5.
76. Hamza N, Darwish A et al. Perioperative Enteral Immunonutrition Modulates Systemic and Mucosal Immunity and the Inflammatory Response in Patients With Periapillary Cancer Scheduled for Pancreaticoduodenectomy: A Randomized Clinical Trial. *Pancreas*. 2015; 44(1): 41–52. doi: 10.1097/MPA.0000000000000222.
77. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011; 144(5): 646–674. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
78. Hang J, Xue P et al. Pretreatment C-reactive protein to albumin ratio for predicting overall survival in advanced pancreatic cancer patients. *Sci Rep*. 2017; 7(1): 2993. doi: 10.1038/s41598-017-03153-6.
79. He WA, Calore F et al. Microvesicles containing miRNAs promote muscle cell death in cancer cachexia via TLR7. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111(12): 4525–4529. doi: 10.1073/pnas.1402714111.
80. He X, Zhong J et al. Serum metabolomics differentiating pancreatic cancer from new-onset diabetes. *Oncotarget*. 2017; 8(17): 29116–29124. doi: 10.18632/oncotarget.16249.
81. Heaney LM, Jones DJ et al. Mass spectrometry in medicine: a technology for the future? *Future Sci OA*. 2017; 3(3): FSO213. doi: 10.4155/foa-2017-0053.
82. Hegazi RA, Husted DS et al. Preoperative standard oral nutrition supplements vs immunonutrition: results of a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Surg*. 2014; 219(5): 1078–1087. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2014.06.016.
83. Hendifar AE, Chang JI et al. Cachexia, and not obesity, prior to pancreatic cancer diagnosis worsens survival and is negated by chemotherapy. *J Gastrointest Oncol*. 2018; 9(1): 17–23. doi: 10.21037/jgo.2017.11.10.
84. Henry L. Effect of malnutrition on cancer patients. In: Shaw C (ed.) *Nutrition and cancer*. Blackwell publishing Ltd., 2011.
85. Hensley CT, Wasti AT et al. Glutamine and cancer: cell biology, physiology, and clinical opportunities. *J Clin Invest*. 2013; 123(9): 3678–3684. doi: 10.1172/JCI69600.
86. Hirai T, Matsumoto H et al. Regulating surgical oncotaxis to improve the outcomes in cancer patients. *Surg Today* 2014; 44(5): 804–811. doi: 10.1007/s00595-013-0627-0.

87. Hirata Y, Kobayashi T et al. Identification of highly sensitive biomarkers that can aid the early detection of pancreatic cancer using GC/MS/MS-based targeted metabolomics. *Clin Chim Acta* 2017; 468: 98–104. doi: 10.1016/j.cca.2017.02.011.
88. Holeček M. Branched-chain amino acids in health and disease: metabolism, alterations in blood plasma, and as supplements. *Nutr Metab (Lond)* 2018; 15: 33. doi: 10.1186/s12986-018-0271-1.
89. Holmer R, Goumas FA et al. Interleukin-6: a villain in the drama of pancreatic cancer development and progression. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2014; 13(4): 371–380. doi: 10.1016/s1499-3872(14)60259-9.
90. Horowitz M, Neeman E et al. Exploiting the critical perioperative period to improve long-term cancer outcomes. *Nat Rev Clin Oncol.* 2015; 12(4): 213–226. doi: 10.1038/nrclinonc.2014.224.
91. Hübner M, Cerantola Y et al. Preoperative immunonutrition in patients at nutritional risk: results of a double-blinded randomized clinical trial. *Eur J Clin Nutr.* 2012; 66(7): 850–855. doi: 10.1038/ejcn.2012.53.
92. Yadav DK, Bai X et al. Liquid biopsy in pancreatic cancer: the beginning of a new era. *Oncotarget.* 2018; 9(42): 26900–26933. doi: 10.18632/oncotarget.24809.
93. Yamaguchi N, Mahbub MH et al. Plasma free amino acid profiles evaluate risk of metabolic syndrome, diabetes, dyslipidemia, and hypertension in a large Asian population. *Environ Health Prev Med.* 2017; 22(1): 35. doi: 10.1186/s12199-017-0642-7.
94. Yan X, Zhou FX et al. Optimal postoperative nutrition support for patients with gastrointestinal malignancy: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr.* 2017; 36(3): 710–721. doi: 10.1016/j.clnu.2016.06.011.
95. Yang QJ, Zhao JR et al. Serum and urine metabolomics study reveals a distinct diagnostic model for cancer cachexia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2018; 9(1): 71–85. doi: 10.1002/jcsm.12246.
96. Yu J, Blackford AL et al. Time to progression of pancreatic ductal adenocarcinoma from low-to-high tumour stages. *Gut.* 2015; 64(11): 1783–1789. doi: 10.1136/gutjnl-2014-308653.
97. Iyengar NM, Gucalp A et al. Obesity and Cancer Mechanisms: Tumor Microenvironment and Inflammation. *J Clin Oncol.* 2016; 34(35): 4270–4276. doi: 10.1200/JCO.2016.67.4283.
98. Ying H, Dey P et al. Genetics and biology of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Genes Dev.* 2016; 30(4): 355–385. doi: 10.1101/gad.275776.115.

99. Ikuta S, Aihara T et al. Preoperative C-reactive protein to albumin ratio is a predictor of survival after pancreatic resection for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2019. doi: 10.1111/ajco.13123.
100. Imrie CW. Host systemic inflammatory response influences outcome in pancreatic cancer. *Pancreatology* 2015; 15(4): 327–330. doi: 10.1016/j.pan.2015.04.004.
101. Itoi T, Sugimoto M et al. Serum Metabolomic Profiles for Human Pancreatic Cancer Discrimination. *Int J Mol Sci*. 2017; 18(4). pii: E767. doi: 10.3390/ijms18040767.
102. Yu M, Zhou Q et al. Metabolic phenotypes in pancreatic cancer. *PLoS One* 2015; 10(2): e0115153. doi: 10.1371/journal.pone.0115153.
103. Jensen GL, Compher C et al. Recognizing malnutrition in adults: definitions and characteristics, screening, assessment, and team approach. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2013; 37(6): 802–807. doi: 10.1177/0148607113492338.
104. Jensen GL, Hsiao PY et al. Adult nutrition assessment tutorial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2012; 36(3): 267–274. doi: 10.1177/0148607112440284.
105. Jensen GL, Mirtallo J et al. Adult starvation and disease-related malnutrition: a proposal for etiology-based diagnosis in the clinical practice setting from the International Consensus Guideline Committee. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2010; 34(2): 156–159. doi: 10.1177/0148607110361910.
106. Joglekar S, Asghar A et al. Sarcopenia is an independent predictor of complications following pancreatectomy for adenocarcinoma. *J Surg Oncol*. 2015; 111(6): 771–775. doi: 10.1002/jso.23862. (a)
107. Joglekar S, Nau PN et al. The impact of sarcopenia on survival and complications in surgical oncology: A review of the current literature. *J Surg Oncol*. 2015; 112(5): 503–509. doi: 10.1002/jso.24025. (b)
108. Jourdan C, Petersen AK et al. Body fat free mass is associated with the serum metabolite profile in a population-based study. *PLoS One* 2012; 7(6): e40009. doi: 10.1371/journal.pone.0040009.
109. Kays JK, Shahda S et al. Three cachexia phenotypes and the impact of fat-only loss on survival in FOLFIRINOX therapy for pancreatic cancer. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018; 9(4): 673–684. doi: 10.1002/jcsm.12307.
110. Kamisawa T, Wood LD et al. Pancreatic cancer. *Lancet*. 2016; 388(10039): 73–85. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00141-0.
111. Katagiri R, Goto A et al. Increased Levels of Branched-Chain Amino Acid Associated With Increased Risk of Pancreatic Cancer in a Prospective Case-Control Study of a Large Cohort. *Gastroenterology* 2018; 155(5): 1474–1482.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2018.07.033.

112. Kennedy AD, Wittmann BM et al. Metabolomics in the clinic: A review of the shared and unique features of untargeted metabolomics for clinical research and clinical testing. *J Mass Spectrom.* 2018; 53(11): 1143–1154. doi: 10.1002/jms.4292.
113. Kim TH, Suh YS et al. The comprehensive complication index (CCI) is a more sensitive complication index than the conventional Clavien- Dindo classification in radical gastric cancer surgery. *Gastric Cancer* 2018, 21, 171–181. doi:10.1007/s10120- 017- 0728- 3.
114. Kitagawa M, Haji S et al. High Serum Essential Amino Acids as a Predictor of Skeletal Muscle Depletion in Patients With Cachexia and Advanced Gastrointestinal Cancers. *Nutr Clin Pract.* 2017; 32(5): 645–651. doi: 10.1177/0884533617724742.
115. Klek S, Sierzega M et al. The immunomodulating enteral nutrition in malnourished surgical patients – a prospective, randomized, double-blind clinical trial. *Clin Nutr.* 2011; 30(3): 282–288. doi: 10.1016/j.clnu.2010.10.001.
116. Klek S, Szybinski P et al. Perioperative immunonutrition in surgical cancer patients: a summary of a decade of research. *World J Surg.* 2014; 38(4): 803–812. doi: 10.1007/s00268-013-2323-z.
117. Klopffer T. Pancreatic cancer and nutrition. In: Lomer M (ed.) *Advanced nutrition and dietetics in gastroenterology.* John Wiley and sons, Ltd., 2014.
118. Knudsen ES, O’ Reilly EM et al. Genetic Diversity of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma and Opportunities for Precision Medicine. *Gastroenterology* 2016; 150(1): 48–63. doi: 10.1053/j.gastro.2015.08.056.
119. Knudsen ES, Vail P et al. Stratification of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Combinatorial Genetic, Stromal, and Immunologic Markers. *Clin Cancer Res.* 2017; 23(15): 4429–4440. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0162.
120. Kobayashi T, Nishiumi S et al. A novel serum metabolomics-based diagnostic approach to pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013; 22(4): 571–579. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-12-1033.
121. Kochlik B, Gerbracht C et al. The Influence of Dietary Habits and Meat Consumption on Plasma 3-Methylhistidine-A Potential Marker for Muscle Protein Turnover. *Mol Nutr Food Res.* 2018; 62(9): e1701062. doi: 10.1002/mnfr.201701062.
122. Komura T, Sakai Y et al. Inflammatory features of pancreatic cancer highlighted by monocytes/macrophages and CD4+ T cells with clinical impact. *Cancer Sci.* 2015; 106(6): 672–686. doi: 10.1111/cas.12663.

123. Krautz C, Nimptsch U et al. Effect of Hospital Volume on In-hospital Morbidity and Mortality Following Pancreatic Surgery in Germany. *Ann Surg.* 2018; 267(3): 411–417. doi: 10.1097/SLA.0000000000002248.
124. Kroenke CH, Neugebauer R et al. Analysis of Body Mass Index and Mortality in Patients With Colorectal Cancer Using Causal Diagrams. *JAMA Oncol.* 2016; 2(9): 1137–1145. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.0732.
125. Lahiri R, Derwa Y et al. Systemic Inflammatory Response Syndrome After Major Abdominal Surgery Predicted by Early Upregulation of TLR4 and TLR5. *Ann Surg.* 2016; 263(5): 1028–37. doi: 10.1097/SLA.0000000000001248.
126. Lassen K, Coolsen MM et al. Guidelines for perioperative care for pancreaticoduodenectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. *Clin Nutr.* 2012; 31(6): 817–830. doi: 10.1016/j.clnu.2012.08.011.
127. Laviano A, Preziosa et al. Cancer and nutritional status. *Nutrition and Cancer.* Edited by Shaw C. 1st edition. Blackwell Publishing; 2011. Chapter 2.
128. Lee J, Snyder ER et al. Reconstituting development of pancreatic intraepithelial neoplasia from primary human pancreas duct cells. *Nat Commun.* 2017; 8: 14686. doi: 10.1038/ncomms14686.
129. Lee JW, Stone ML et al. Hepatocytes direct the formation of a prometastatic niche in the liver. *Nature* 2019; 567(7747): 249–252. doi: 10.1038/s41586-019-1004-y.
130. Lesina M, Wörmann SM et al. Interleukin-6 in inflammatory and malignant diseases of the pancreas. *Semin Immunol.* 2014; 26(1): 80–87. doi: 10.1016/j.smim.2014.01.002.
131. Leung K, Saif MW. BRCA-associated pancreatic cancer: the evolving management. *JOP.* 2013; 14(2): 149–151. doi: 10.6092/1590-8577/1462.
132. Levolger S, van Vugt JL et al. Systematic review of sarcopenia in patients operated on for gastrointestinal and hepatopancreatobiliary malignancies. *Br J Surg.* 2015; 102(12): 1448–1458. doi: 10.1002/bjs.9893.
133. Lidsky ME, Sun Z et al. Going the Extra Mile: Improved Survival for Pancreatic Cancer Patients Traveling to High-volume Centers. *Ann Surg.* 2017; 266(2): 333–338. doi: 10.1097/SLA.0000000000001924.
134. Lin X, Zhan B et al. Metabonomic alterations from pancreatic intraepithelial neoplasia to pancreatic ductal adenocarcinoma facilitate the identification of biomarkers in serum for early diagnosis of pancreatic cancer. *Mol Biosyst.* 2016; 12(9): 2883–2892. doi: 10.1039/c6mb00381h.

135. Lindahl A, Heuchel R, et al. Discrimination of pancreatic cancer and pancreatitis by LC-MS metabolomics. *Metabolomics* 2017; 13(5): 61. doi: 10.1007/s11306-017-1199-6.
136. Litman-Zawadzka A, Łukaszewicz-Zajac M et al. Novel potential biomarkers for pancreatic cancer – A systematic review. *Adv Med Sci.* 2019; 64(2): 252–257. doi: 10.1016/j.advms.2019.02.004.
137. Litvack ML, Palaniyar N. Review: Soluble innate immune pattern-recognition proteins for clearing dying cells and cellular components: implications on exacerbating or resolving inflammation. *Innate Immun.* 2010; 16(3): 191–200. doi: 10.1177/1753425910369271. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20529971>>.
138. Long NP, Yoon SJ et al. A systematic review on metabolomics-based diagnostic biomarker discovery and validation in pancreatic cancer. *Metabolomics* 2018; 14(8): 109. doi: 10.1007/s11306-018-1404-2.
139. Ma YJ, Yu J et al. The consumption of omega-3 polyunsaturated fatty acids improves clinical outcomes and prognosis in pancreatic cancer patients: a systematic evaluation. *Nutr Cancer* 2015; 67(1): 112–118. doi: 10.1080/01635581.2015.976315.
140. Maddocks ODK, Athineos D et al. Modulating the therapeutic response of tumours to dietary serine and glycine starvation. *Nature.* 2017; 544(7650): 372–376. doi: 10.1038/nature22056.
141. Mayerle J, Kalthoff H et al. Metabolic biomarker signature to differentiate pancreatic ductal adenocarcinoma from chronic pancreatitis. *Gut.* 2018; 67(1): 128–137. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312432.
142. Mayers JR, Wu C et al. Elevation of circulating branched-chain amino acids is an early event in human pancreatic adenocarcinoma development. *Nat Med.* 2014; 20(10): 1193–1198. doi: 10.1038/nm.3686.
143. Makohon-Moore A, Iacobuzio-Donahue CA. Pancreatic cancer biology and genetics from an evolutionary perspective. *Nat Rev Cancer.* 2016; 16(9): 553–565. doi: 10.1038/nrc.2016.66.
144. Marengo E, Robotti E. Biomarkers for pancreatic cancer: recent achievements in proteomics and genomics through classical and multivariate statistical methods. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(37): 13325–13342. doi: 10.3748/wjg.v20.i37.13325.
145. Marik PE, Zaloga GP. Immunonutrition in high-risk surgical patients: a systematic review and analysis of the literature. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2010; 34(4): 378–386. doi: 10.1177/0148607110362692.
146. Marimuthu K, Varadhan KK et al. A meta-analysis of the effect of combinations of immune modulating nutrients on outcome in patients

- undergoing major open gastrointestinal surgery. *Ann Surg.* 2012; 255(6): 1060–1068. doi: 10.1097/SLA.0b013e318252edf8.
147. Marinho R, Alcântara PSM et al. Role of Exosomal MicroRNAs and myomiRs in the Development of Cancer Cachexia-Associated Muscle Wasting. *Front Nutr.* 2018; 4: 69. doi: 10.3389/fnut.2017.00069. eCollection 2017.
 148. Martens S, Lefesvre P et al. Different shades of pancreatic ductal adenocarcinoma, different paths towards precision therapeutic applications. *Ann Oncol.* 2019. pii: mdz181. doi: 10.1093/annonc/mdz181.
 149. Martin RC, Agle S et al. Efficacy of preoperative immunonutrition in locally advanced pancreatic cancer undergoing irreversible electroporation (IRE). *Eur J Surg Oncol.* 2017; 43(4): 772–779. doi: 10.1016/j.ejso.2017.01.002.
 150. Martin-Moreno JM, Harris M et al. Fighting against cancer today: a policy summary. Institute of Public Health of the Republic of Slovenia, 2009.
 151. Mazaki T, Ishii Y et al. Immunoenhancing enteral and parenteral nutrition for gastrointestinal surgery: a multiple-treatments meta-analysis. *Ann Surg.* 2015; 261(4): 662–669. doi: 10.1097/SLA.0000000000000935.
 152. McGuigan A, Kelly P et al. Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World J Gastroenterol.* 2018; 24(43): 4846–4861. doi: 10.3748/wjg.v24.i43.4846.
 153. Mehta KY, Wu HJ et al. Metabolomic biomarkers of pancreatic cancer: a meta-analysis study. *Oncotarget.* 2017; 8(40): 68899–68915. doi: 10.18632/oncotarget.20324.
 154. Mellby LD, Nyberg AP et al. Serum Biomarker Signature-Based Liquid Biopsy for Diagnosis of Early-Stage Pancreatic Cancer. *J Clin Oncol.* 2018; 36(28): 2887–2894. doi: 10.1200/JCO.2017.77.6658.
 155. Meseure D, Alsibai KD. Cancer Metabolic and Immune Reprogramming: The Intimate Interaction Between Cancer Cells and Microenvironment. *J Cancer Prev Curr Res.* 2014; 1(2): 00006. <<http://dx.doi.org/10.15406/jcpcr.2014.01.00006>>.
 156. Micháľková L, Horník Š et al. Diagnosis of pancreatic cancer via ¹H NMR metabolomics of human plasma. *Analyst.* 2018; 143(24): 5974–5978. doi: 10.1039/c8an01310a.
 157. Miyagi Y, Higashiyama M et al. Plasma free amino acid profiling of five types of cancer patients and its application for early detection. *PLoS One* 2011; 6(9): e24143. doi: 10.1371/journal.pone.0021143.
 158. Miyatake Y, Kuribayashi-Shigetomi K et al. Visualising the dynamics of live pancreatic microtumours self-organised through cell-in-cell invasion. *Sci Rep.* 2018; 8(1): 14054. doi: 10.1038/s41598-018-32122-w.

159. Miyauchi Y, Furukawa K et al. Additional effect of perioperative, compared with preoperative, immunonutrition after pancreaticoduodenectomy: A randomized, controlled trial. *Int J Surg.* 2019; 61: 69–75. doi: 10.1016/j.ijssu.2018.11.028.
160. Mintziras I, Miligkos M et al. Sarcopenia and sarcopenic obesity are significantly associated with poorer overall survival in patients with pancreatic cancer: Systematic review and meta-analysis. *Int J Surg.* 2018; 59: 19–26. doi: 10.1016/j.ijssu.2018.09.014.
161. Moffitt RA, Marayati R et al. Virtual microdissection identifies distinct tumor- and stroma-specific subtypes of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Nat Genet.* 2015; 47(10): 1168–1178. doi: 10.1038/ng.3398.
162. Mokart D, Merlin M et al. Procalcitonin, interleukin 6 and systemic inflammatory response syndrome (SIRS): early markers of postoperative sepsis after major surgery. *Br J Anaesth.* 2005; 94(6): 767–773. <<http://dx.doi.org/10.1093/bja/aei1>>.
163. Mourtzakis M, Prado CM et al. A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2008; 33(5): 997–1006. doi: 10.1139/H08-075.
164. Mueller S, Engleitner T et al. Evolutionary routes and KRAS dosage define pancreatic cancer phenotypes. *Nature* 2018; 554(7690): 62–68. doi: 10.1038/nature25459.
165. Murphy N, Jenab M et al. Adiposity and gastrointestinal cancers: epidemiology, mechanisms and future directions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018; 15(11): 659–670. doi: 10.1038/s41575-018-0038-1.
166. Muscaritoli M, Rossi Fanelli F et al. Perspectives of health care professionals on cancer cachexia: results from three global surveys. *Ann Oncol.* 2016; 27(12): 2230–2236. doi: 10.1093/annonc/mdw420.
167. Napoli C, Sperandio N et al. Urine metabolic signature of pancreatic ductal adenocarcinoma by (1)h nuclear magnetic resonance: identification, mapping, and evolution. *J Proteome Res.* 2012; 11(2): 1274–83. doi: 10.1021/pr200960u.
168. Nedergaard A, Karsdal MA et al. Serological muscle loss biomarkers: an overview of current concepts and future possibilities. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2013; 4(1): 1–17. doi: 10.1007/s13539-012-0086-2.
169. Neoptolemos JP, Urrutia R et al (ed). *Pancreatic Cancer*, 2nd edition, Springer, 2018. doi: 10.1007/978-1-4939-7193-0.
170. Ní Bhuachalla ÉB, Daly LE et al. Computed tomography diagnosed cachexia and sarcopenia in 725 oncology patients: is nutritional screening

- capturing hidden malnutrition? *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018; 9(2): 295–305. doi: 10.1002/jcsm.12258.
171. Notta F, Chan-Seng-Yue M et al. A renewed model of pancreatic cancer evolution based on genomic rearrangement patterns. *Nature* 2016; 538(7625): 378–382. doi: 10.1038/nature19823.
 172. Oberg HH, Grage-Griebenow E et al. Monitoring and functional characterization of the lymphocytic compartment in pancreatic ductal adenocarcinoma patients. *Pancreatology* 2016; 16(6): 1069–1079. doi: 10.1016/j.pan.2016.07.008.
 173. O'Connell TM. The complex role of branched chain amino acids in diabetes and cancer. *Metabolites* 2013; 3(4): 931–945. doi: 10.3390/metabo3040931.
 174. Okumura S, Kaido T et al. Impact of preoperative quality as well as quantity of skeletal muscle on survival after resection of pancreatic cancer. *Surgery* 2015; 157(6): 1088–1098. doi: 10.1016/j.surg.2015.02.002.
 175. Olivares O, Vasseur S. Metabolic rewiring of pancreatic ductal adenocarcinoma: New routes to follow within the maze. *Int J Cancer*. 2016; 138(4): 787–96. doi: 10.1002/ijc.29501.
 176. Olivares O, Mayers JR et al. Collagen-derived proline promotes pancreatic ductal adenocarcinoma cell survival under nutrient limited conditions. *Nat Commun*. 2017; 8: 16031. doi: 10.1038/ncomms16031.
 177. Organisation for Economic Co-operation and Development. *OECD Reviews of Health Systems: Lithuania 2018. Assessment and recommendations*. OECD 2018. Available at: <<https://www.oecd.org/health/health-systems/OECD-Reviews-of-Health-Systems-Lithuania-2018-Assessment-and-Recommendations.pdf>>.
 178. OuYang D, Xu J et al. Metabolomic profiling of serum from human pancreatic cancer patients using ¹H NMR spectroscopy and principal component analysis. *Appl Biochem Biotechnol*. 2011; 165(1): 148–154. doi: 10.1007/s12010-011-9240-0.
 179. Palsson-McDermott EM, O' Neill LA. The Warburg effect then and now: from cancer to inflammatory diseases. *Bioessays* 2013; 35(11): 965–973. doi: 10.1002/bies.201300084.
 180. Pea A, Riva G et al. Ampulla of Vater carcinoma: Molecular landscape and clinical implications. *World J Gastrointest Oncol*. 2018; 10(11): 370–380. doi: 10.4251/wjgo.v10.i11.370.
 181. Pecorelli N, Carrara G et al. Effect of sarcopenia and visceral obesity on mortality and pancreatic fistula following pancreatic cancer surgery. *Br J Surg*. 2016; 103(4): 434–442. doi: 10.1002/bjs.10063.

182. Peng P, Hyder O et al. Impact of sarcopenia on outcomes following resection of pancreatic adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg.* 2012; 16(8): 1478–1486. doi: 10.1007/s11605-012-1923-5.
183. Perera RM, Stoykova S et al. Transcriptional control of autophagy-lysosome function drives pancreatic cancer metabolism. *Nature* 2015; 524(7565): 361–365. doi: 10.1038/nature14587.
184. Petruzzelli M, Wagner EF. Mechanisms of metabolic dysfunction in cancer-associated cachexia. *Genes Dev.* 2016; 30(5): 489–501. doi: 10.1101/gad.276733.115. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26944676>>.
185. Phua LC, Goh S et al. Metabolomic prediction of treatment outcome in pancreatic ductal adenocarcinoma patients receiving gemcitabine. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2018; 81(2): 277–289. doi: 10.1007/s00280-017-3475-6.
186. Pop VV, Seicean A et al. IL-6 roles – Molecular pathway and clinical implication in pancreatic cancer – A systemic review. *Immunol Lett.* 2017; 181: 45–50. doi: 10.1016/j.imlet.2016.11.010.
187. Porporato PE. Understanding cachexia as a cancer metabolism syndrome. *Oncogenesis* 2016; 22(5): e200. doi: 10.1038/oncsis.2016.3.
188. Poves I, Burdío F et al. Comparison of Perioperative Outcomes Between Laparoscopic and Open Approach for Pancreatoduodenectomy: The PADULAP Randomized Controlled Trial. *Ann. Surg.* 2018; 268: 731–739. doi:10.1097/SLA.0000000000002893.
189. Ratnayake CB, Loveday BP et al. Impact of preoperative sarcopenia on postoperative outcomes following pancreatic resection: A systematic review and meta-analysis. *Pancreatology* 2018; 18(8): 996–1004. doi: 10.1016/j.pan.2018.09.011.
190. Ratnaparkhe M, Wong JKL et al. Defective DNA damage repair leads to frequent catastrophic genomic events in murine and human tumors. *Nat Commun.* 2018; 9(1): 4760. doi: 10.1038/s41467-018-06925-4. PMID: 30420702.
191. Reis AM, Kabke GB et al. Cost-effectiveness of perioperative immunonutrition in gastrointestinal oncologic surgery: a systematic review. *Arq Bras Cir Dig.* 2016; 29(2): 121–125. doi: 10.1590/0102-6720201600020014.
192. Ryan DP, Hong TS et al. Pancreatic adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 2014; 371(22): 2140–2141. doi: 10.1056/NEJMc1412266.
193. Rishi A, Goggins M et al. Pathological and molecular evaluation of pancreatic neoplasms. *Semin Oncol.* 2015; 42: 28–39. doi: 10.1053/j.seminoncol.2014.12.004.

194. Ritchie SA, Akita H et al. Metabolic system alterations in pancreatic cancer patient serum: potential for early detection. *BMC Cancer* 2013; 13: 416. doi: 10.1186/1471-2407-13-416.
195. Roth GA, Abate D et al. ((1020)GBD 2017 Causes of Death Collaborators). Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018; 392(10159): 1736–1788. doi: org/10.1016/S0140-6736(18)32203-7.
196. Sahakyan MA, Røsok BI et al. Impact of obesity on surgical outcomes of laparoscopic distal pancreatectomy: A Norwegian single-center study. *Surgery* 2016; 160(5): 1271–1278. doi: 10.1016/j.surg.2016.05.046.
197. Santilli V, Bernetti A et al. Clinical definition of sarcopenia. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2014; 11(3): 177–180. PMID: 25568649.
198. Selwan EM, Edinger AL. Branched chain amino acid metabolism and cancer: the importance of keeping things in context. *Transl Cancer Res*. 2017; 6(Suppl 3): S578–S584. doi: 10.21037/tcr.2017.05.05.
199. Seshacharyulu P, Baine MJ et al. Biological determinants of radioresistance and their remediation in pancreatic cancer. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* 2017; 1868(1): 69–92. doi: 10.1016/j.bbcan.2017.02.003.
200. Shinkawa H, Takemura S et al. Nutritional risk index as an independent predictive factor for the development of surgical site infection after pancreaticoduodenectomy. *Surg Today* 2013; 43(3): 276–283. doi: 10.1007/s00595-012-0350-2.
201. Silvestri S, Franchello A et al. Preoperative oral immunonutrition versus standard preoperative oral diet in well nourished patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *Int J Surg*. 2016; 31: 93–99. doi: 10.1016/j.ijssu.2016.05.071.
202. Slankamenac K, Graf R et al. The Comprehensive Complication Index. A Novel Continuous Scale to Measure Surgical Morbidity. *Ann Surg*. 2013; 258(1): 1–7. doi: 10.1097/SLA.0b013e318296c732.
203. Slankamenac K, Nederlof N et al. The comprehensive complication index: a novel and more sensitive endpoint for assessing outcome and reducing sample size in randomized controlled trials. *Ann Surg*. 2014; 260(5): 757–763. doi: 10.1097/SLA.0000000000000948.
204. Smigiel JM, Parameswaran N et al. Targeting Pancreatic Cancer Cell Plasticity: The Latest in Therapeutics. *Cancers (Basel)* 2018; 10(1). pii: E14. doi: 10.3390/cancers10010014.
205. Solaini L, Atmaja BT et al. Limited utility of inflammatory markers in the early detection of postoperative inflammatory complications after pancreatic

- resection: Cohort study and meta-analyses. *Int J Surg.* 2015; 17: 41–47. doi: 10.1016/j.ijssu.2015.03.009.
206. Son J, Lyssiotis CA et al. Glutamine supports pancreatic cancer growth through a KRAS-regulated metabolic pathway. *Nature* 2013; 496(7443): 101–105. doi: 10.1038/nature12040.
207. Song GM, Tian X et al. Immunonutrition Support for Patients Undergoing Surgery for Gastrointestinal Malignancy: Preoperative, Postoperative, or Perioperative? A Bayesian Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94(29): e1225. doi: 10.1097/MD.0000000000001225.
208. Srivastava S, Koay EJ et al. Cancer overdiagnosis: a biological challenge and clinical dilemma. *Nat Rev Cancer* 2019; 19(6): 349–358. doi: 10.1038/s41568-019-0142-8.
209. St John ER, Balog J et al. Rapid evaporative ionisation mass spectrometry of electrosurgical vapours for the identification of breast pathology: towards an intelligent knife for breast cancer surgery. *Breast Cancer Res.* 2017; 19(1): 59. doi: 10.1186/s13058-017-0845-2.
210. Stoppelkamp S, Veseli K et al. Identification of Predictive Early Biomarkers for Sterile-SIRS after Cardiovascular Surgery. *PLoS One* 2015; 10(8): e0135527. doi: 10.1371/journal.pone.0135527.
211. Strobel O, Neoptolemos L et al. Optimizing the outcomes of pancreatic cancer surgery. *Nat Rev Clin Oncol.* 2019; 16(1): 11–26. doi: 10.1038/s41571-018-0112-1.
212. Sugimoto M, Wong DT et al. Capillary electrophoresis mass spectrometry-based saliva metabolomics identified oral, breast and pancreatic cancer-specific profiles. *Metabolomics* 2010; 6(1): 78–95. doi: 10.1007/s11306-009-0178-y.
213. Suzuki D, Furukawa K et al. Effects of perioperative immunonutrition on cell-mediated immunity, T helper type 1 (Th1)/Th2 differentiation, and Th17 response after pancreaticoduodenectomy. *Surgery* 2010; 148(3): 573–581. doi: 10.1016/j.surg.2010.01.017.
214. Szpetnar M, Matras P et al. Is additional enrichment of diet in branched-chain amino acids or glutamine beneficial for patients receiving total parenteral nutrition after gastrointestinal cancer surgery? *Adv Clin Exp Med.* 2014; 23(3): 423–431. doi: 10.17219/acem/37140.
215. Šileikis A, Petrulionis M et al. Current role of proteomics in pancreatic cancer biomarkers research. *Current Proteomics* 2016; 13(1): 68–75. doi: 10.2174/1570164613666160413130201.

216. Tan BH, Birdsall LA et al. Sarcopenia in an overweight or obese patient is an adverse prognostic factor in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res.* 2009; 15(22): 6973–6979. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1525.
217. Tebani A, Afonso C et al. Advances in metabolome information retrieval: turning chemistry into biology. Part I: Analytical chemistry of the metabolome. *J Inherit Metab Dis.* 2018; 41(3): 379–391. doi: 10.1007/s10545-017-0074-y. (a)
218. Tebani A, Afonso C et al. Advances in metabolome information retrieval: turning chemistry into biology. Part II: biological information recovery. *J Inherit Metab Dis.* 2018; 41(3): 393–406. doi: 10.1007/s10545-017-0080-0. (b)
219. Thomas H. IL-6 drives niche formation in pancreatic cancer liver metastasis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019; 16(5): 263. doi: 10.1038/s41575-019-0138-6.
220. Tiriach H, Belleau P et al. Organoid Profiling Identifies Common Responders to Chemotherapy in Pancreatic Cancer. *Cancer Discov.* 2018; 8(9): 1112–1129. doi: 10.1158/2159-8290.CD-18-0349.
221. Tomar N, De RK. Cross Talk Between the Metabolic and Immune Systems. *Methods Mol Biol.* 2014; 1184: 13–21. doi: 10.1007/978-1-4939-1115-8_2.
222. Tomoda K, Kubo K et al. Branched-chain amino acid-rich diet improves skeletal muscle wasting caused by cigarette smoke in rats. *J Toxicol Sci.* 2014; 39(2): 331–337. doi: 10.2131/jts.39.331.
223. Torres C, Grippo PJ. Pancreatic cancer subtypes: a roadmap for precision medicine. *Ann Med.* 2018; 50(4): 277–287. doi: 10.1080/07853890.2018.1453168.
224. Tsang YH, Dogruluk T et al. Functional annotation of rare gene aberration drivers of pancreatic cancer. *Nat Commun.* 2016; 7: 10500. doi: 10.1038/ncomms10500.
225. Tumas J, Kvederaviciute K et al. Metabolomics in pancreatic cancer biomarkers research. *Med Oncol.* 2016; 33(12): 133. doi: 10.1007/s12032-016-0853-6.
226. Tumas J., Šileikis A. ir kt. Aminorūgščių tyrimai sergant kasos adenokarcinoma. *Laboratorinė medicina* 2015; 17(2): 77–81.
227. Urayama S. Pancreatic cancer early detection: expanding higher risk group with clinical and metabolomics parameters. *World J Gastroenterol.* 2015; 21(6): 1707–1717. doi: 10.3748/wjg.v21.i6.1707.
228. Urbonas K, Gulbinas A et al. Factors influencing survival after pancreatoduodenectomy for ductal adenocarcinoma depend on patients' age. *Dig Surg.* 2015; 32(1): 60–67. doi: 10.1159/000371856.

229. van Zanten AR, Hofman Z et al. Consequences of the REDOXS and METAPLUS Trials: The End of an Era of Glutamine and Antioxidant Supplementation for Critically Ill Patients? *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2015. doi: 10.1177/0148607114567201.
230. Vitorino R, Moreira-Gonçalves D et al. Mitochondrial plasticity in cancer-related muscle wasting: potential approaches for its management. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2015; 18(3): 226–233. doi: 10.1097/MCO.000000000000161.
231. Waddell N, Pajic M et al. Whole genomes redefine the mutational landscape of pancreatic cancer. *Nature* 2015; 518(7540): 495–501. doi: 10.1038/nature14169.
232. Waters AM, Der CJ. KRAS: The Critical Driver and Therapeutic Target for Pancreatic Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018; 8(9). doi: 10.1101/cshperspect.a031435.
233. Watt DG, Horgan PG et al. Routine clinical markers of the magnitude of the systemic inflammatory response after elective operation: a systematic review. *Surgery* 2015; 157(2): 362–380. doi: 10.1016/j.surg.2014.09.009.
234. Weekes CE. Nutritional requirements of patients with cancer. In: Shaw C (ed.). *Nutrition and cancer.* Blackwell publishing Ltd., 2011.
235. Weijs P, Cynober L et al. Proteins and amino acids are fundamental to optimal nutrition support in critically ill patients. *Crit Care.* 2014; 18(6): 591. doi: 10.1186/s13054-014-0591-0.
236. Weimann A, Braga M et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr.* 2017; 36(3): 623–650. doi: 10.1016/j.clnu.2017.02.013.
237. Whitcomb DC, Shelton CA et al. Genetics and Genetic Testing in Pancreatic Cancer. *Gastroenterology* 2015; 149(5): 1252–1264.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2015.07.057.
238. Wyart E, Reano S et al. Metabolic Alterations in a Slow-Paced Model of Pancreatic Cancer-Induced Wasting. *Oxid Med Cell Longev.* 2018; 2018: 6419805. doi: 10.1155/2018/6419805.
239. Winter JM, Cameron JL et al. 1423 pancreaticoduodenectomies for pancreatic cancer: A single-institution experience. *J Gastrointest Surg.* 2006; 10(9): 1199–1210. doi: 10.1016/j.gassur.2006.08.018.
240. Wong CS, Aly EH. The effects of enteral immunonutrition in upper gastrointestinal surgery: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg.* 2016; 29: 137–150. doi: 10.1016/j.ijssu.2016.03.043.
241. Worthington ML, Cresci G. Immune-modulating formulas: who wins the meta-analysis race? *Nutr Clin Pract.* 2011; 26(6): 650–655. doi: 10.1177/0884533611425799.

242. Wu K, Xing F et al. Extracellular vesicles as emerging targets in cancer: Recent development from bench to bedside. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* 2017; 1868(2): 538–563. doi: 10.1016/j.bbcan.2017.10.001.
243. Xia J, Broadhurst DI et al. Translational biomarker discovery in clinical metabolomics: an introductory tutorial. *Metabolomics* 2013; 9(2): 280–299. doi: 10.1007/s11306-012-0482-9.
244. Xiang J, Liu L et al. Metabolic tumor burden: a new promising way to reach precise personalized therapy in PDAC. *Cancer Lett.* 2015; 359(2): 165–168. doi: 10.1016/j.canlet.2015.01.023.
245. Xie G, Lu L et al. Plasma metabolite biomarkers for the detection of pancreatic cancer. *J Proteome Res.* 2015; 14(2): 1195–1202. doi: 10.1021/pr501135f. doi: 10.102/pr501135f.
246. Zhan W, Shelton CA et al. Germline Variants and Risk for Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Emerging Concepts. *Pancreas.* 2018; 47(8): 924–936. <<http://dx.doi.org/10.1097/MPA.0000000000001136>>.
247. Zhang L, Jin H et al. Distinguishing pancreatic cancer from chronic pancreatitis and healthy individuals by (1)H nuclear magnetic resonance-based metabolomic profiles. *Clin Biochem.* 2012; 45(13–14): 1064–1069. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2012.05.012.
248. Zhang L, Sanagapalli S et al. Challenges in diagnosis of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol.* 2018; 24(19): 2047–2060. doi: 10.3748/wjg.v24.i19.2047.
249. Zhao L, Zhao H et al. Gene expression profiling of 1200 pancreatic ductal adenocarcinoma reveals novel subtypes. *BMC Cancer* 2018; 18(1): 603. doi: 10.1186/s12885-018-4546-8.
250. Zheng J. Energy metabolism of cancer: Glycolysis versus oxidative phosphorylation (Review). *Oncol Lett.* 2012; 4(6): 1151–1157. doi: 10.3892/ol.2012.928.
251. Zhou M, Diao Z et al. Construction and analysis of dysregulated lncRNA-associated ceRNA network identified novel lncRNA biomarkers for early diagnosis of human pancreatic cancer. *Oncotarget.* 2016; 7(35): 56383–56394. doi: 10.18632/oncotarget.

11. PADĖKA

Šioje disertacijoje aprašytas tyrimas buvo atliktas Vilniaus universiteto Medicinos fakultete (Klinikinės medicinos instituto Gastroenterologijos, nefrourologijos ir chirurgijos klinikoje ir Biomedicinos mokslų instituto Žmogaus ir medicininės genetikos katedroje, Fiziologijos, biochemijos, mikrobiologijos ir laboratorinės medicinos katedroje ir Radiologijos, branduolinės medicinos ir medicinos fizikos katedroje) ir Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikose, Pilvo chirurgijos centre.

Visų pirma, esu labai dėkingas disertacijos vadovui, **prof. Audriui Šileikiui**, už tai, kad suteikė man ypač plačias profesinio tobulėjimo galimybes ir buvo mano vadovu ne tik rengiant šią disertaciją, bet ir siekiant profesinio tobulėjimo pilvo chirurgijoje. Labai ačiū už vertingas pastabas, patarimus ir paramą, padaršinimą sunkesniais laikotarpiais.

Esu dėkingas darbo konsultantui **akad. Kęstučiui Strupui** už paramą bei patarimus profesinėje srityje ir atliekant šį tyrimą Pilvo chirurgijos centre.

Labai ačiū visam Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų **Pilvo chirurgijos centro kolektyvui** už pagalbą klinikiame darbe, renkant duomenis ir mėginius, o taip pat Pilvo chirurgijos klinikos reikalų tvarkytojai **Reginai Valentėienei**.

Esu labai dėkingas Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų **I Reanimacijos skyriui** už pagalbą renkant mėginius po operacijos.

Atskira padėka II Reanimacijos skyriaus vedėjai **dr. Donatai Ringaitienei** už mokymus, pagalbą ir patarimus atliekant BIA tyrimą.

Esu dėkingas Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų **Radiologijos ir branduolinės medicinos centro** gydytojams **dr. Diletai Valančienei ir Gediminui Navickui** už pagalbą atliekant tiriamųjų mitybos vertinimą KT metodu.

Esu labai dėkingas Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Medicininės genetikos centro kolektyvui už mėginių saugojimą, atliktus tyrimus ir pagalbą interpretuojant tyrimų rezultatus: **prof. Algirdui Utkui, dr. Jurgitai Songailienei, dr. Ingai Baškirovai, dr. Tomui Petrėnui, Marijai Smirnovai** ir kitiems.

Esu dėkingas Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų **Laboratorinės medicinos centrui**, ypač **Jolitai Jurkevičienei** už atliktus citokinių tyrimus.

Mano nuoširdi padėka matematikui **Eugenijui Jasiūnui** už svarią pagalbą, atliekant duomenų statistinę analizę.

Labai ačiū už visą įkvepiantį komandinį darbą, kuris suteikė duomenis šiai disertacijai.

Mano ypatinga padėka šios disertacijos recenzentams: **prof. Virgilijui Beišai, prof. Gintarui Simučiai ir prof. Tomui Poškui**. Labai ačiū už vertingas pastabas ir patarimus bei padaršinimą eiti iki pat šio kelio pabaigos.

Galiausiai, šis darbas jokiū būdu nebūtų įmanomas be milžiniškos pagalbos, paramos ir nuolatinio įkvėpimo, kurį man suteikė šeima: žmona **Birutė**, vaikai **Gabrielė, Kasparas ir Gustavas**, tėvai **Feliks ir Marija**. Esu be galo dėkingas už Jūsų meilę ir kantrybę!

Vilniaus universiteto leidykla
Saulėtekio al. 9, LT-10222 Vilnius
info@leidykla.vu.lt
www.leidykla.vu.lt
Tiražas 20 egz.