



LA GESTIONE NUTRIZIONALE DEL PAZIENTE AFFETTO DA TUMORE AL PANCREAS

A cura del Gruppo di Studio sui Tumori del Pancreas e delle Vie Biliari

Coordinatori: F. Leone, D. Campra

Comitato Estensore

R. Spadi, Codognotto, F. Loddo, D. Patrono, L. Maganuco, S. Bustreo con la collaborazione dei servizi di dietetica e nutrizione clinica delle AOU Città della Salute e della Scienza di Torino (C. Finocchiaro) e ASL Biella (M. Valenti)

Componenti del Gruppo di Studio che hanno approvato il documento

Alabiso Irene, Allaix Marco Ettore, Amisano Marco Francesco, Arena Vincenzo, Arese Daniele, Bellotti Giovanna, Berrino Elena, Bustreo Sara, Cerutti Stefania, Codognotto Elena, De Luca Anna, Fazio Federico, Fenocchio Elisabetta, Giaccardi Stefano, Giordano Daniele, Langella Serena, Loddo Franca, Miglietta Claudio, Moro Francesco Enrico, Negru Maria Emanuela, Oliva Cristiano, Orsello Marco, Ostellino Oliviero, Pacchioni Donatella, Patrono Damiano, Polastri Roberto, Portigliotti Luca, Ravazzoni Ferruccio, Reggio Dario, Ricci Vincenzo, Romito Raffaele, Salacone Paola, Segreto Anna Lucia, Silvestri Stefano, Spadi Rosella, Staiano Teresa, Taverna Giacomo, Trogu Antonio, Veltri Andrea

PREMESSA

Il tumore al pancreas è la quarta causa di morte in ambito oncologico in entrambi i sessi, il dodicesimo tumore più frequente a livello globale nel sesso maschile e l'undicesimo nel sesso femminile. Si sono verificati 460.000 nuovi casi nel 2018 (*GLOBOCAN 2018*).

In Italia, la sopravvivenza a 5 anni dei pazienti è pari all'8 %, mentre quella a 10 anni è pari al 3%. L'andamento nel tempo fa osservare un trend in incremento di incidenza e il relativamente ristretto numero di persone affette da questa patologia (prevalenza < dell'1% dei pazienti oncologici) è direttamente collegabile all'aggressività e quindi alla breve sopravvivenza di questo tipo di tumore (*I numeri del cancro in Italia 2019*).

La malnutrizione è molto frequente nel paziente con tumore al pancreas: più dell'80% dei pazienti manifestano perdita di peso alla diagnosi e nel corso delle terapie, arrivando a sviluppare anche forme gravi di cachessia (*Gartner S., Kruger J., et al., Gastrointest Tumors 2016*).

La cachessia e la riduzione del food intake dovuta all'anoressia rappresenta la più importante manifestazione del tumore pancreatico.

È stato stimato che circa il 40% dei pazienti al momento dell'intervento chirurgico manifestavano un quadro di cachessia con valori inferiori alla norma di emoglobina, albumina, proteine totali; inoltre, ormai è noto che la cachessia non dipende dalle dimensioni del tumore (*Vasiliki Th Indian J Surg Oncol 2012 Bauchmann J Eur Rev Med Pharmacol Sci 2010*).

E' segnalato in letteratura che il rapido calo di peso rappresenta la presenza di una patologia più aggressiva e la riduzione di peso del 10% rispetto al peso in buona salute insieme alla riduzione del food intake, sono considerati come fattori prognostici negativi (*Raghu U J Oral Maxillofac Pathol 2004*).

Nel quadro della cachessia è sempre presente una spiccata anoressia, quindi un approccio combinato per il trattamento della cachessia e dell'anoressia è necessario (stimolatori dell'appetito, somministrazione di acidi grassi omega 3 e aminoacidi essenziali).

APPROCCIO NUTRIZIONALE

Nei pazienti che devono essere sottoposti a chemioterapia (CT) neoadiuvante, la valutazione e relativo intervento nutrizionale può contribuire a ridurre le complicanze legate alla chirurgia ed è legata ad una maggiore sopravvivenza complessiva (*Heinrich S., et al, Int J Mol Sci 2017*).

Il mantenimento di uno stato nutrizionale adeguato contribuisce ad una migliore tolleranza delle terapie (minore riduzione delle dosi e della frequenza dei trattamenti). Una riduzione della massa magra può correlarsi a una maggiore citotossicità delle terapie (*Prado C.M., et al., Clin Cancer Res. 2007*).

GESTIONE NUTRIZIONALE DEL PAZIENTE AFFETTO DA TUMORE PANCREATICO SOTTOPOSTO A CHIRURGIA

La malnutrizione preoperatoria è correlata ad una prolungata degenza, a maggiori complicanze postoperatorie, ad un maggiore rischio di re-ospedalizzazione e a una maggior incidenza di morte postoperatoria.

Per valutare lo stato nutrizionale e identificare il rischio di malnutrizione, è necessario impiegare gli screening nutrizionali forniti dal MUST (Malnutrition universal screening tool), dallo SGA (Subjective global assessment) e dallo NRI (Nutritional risk index).

Tutti i pazienti con tumore pancreatico soggetti a chirurgia dovrebbero seguire un percorso di valutazione multidisciplinare per una ottimale presa in carico, in cui sia presente la figura di uno specialista in nutrizione.

La valutazione nutrizionale routinaria del paziente, in questa fase, risulta particolarmente utile per prevenire o correggere la malnutrizione ed un eventuale calo ponderale.

Quindi una precoce valutazione nutrizionale permette di prevenire o correggere la malnutrizione, con eventuale ausilio di supplementi nutrizionali ove si rendano necessari.

Ad oggi rimangono aperte alcune questioni relative lo stato nutrizionale e la necessità di un supporto nutrizionale nei pazienti sottoposti a chirurgia:

- come è lo stato nutrizionale dei pazienti affetti da tumore del pancreas prima e dopo la diagnosi?
- è necessario un supporto artificiale (enterale/parenterale) prima o dopo l'intervento chirurgico per ottimizzare i bisogni nutrizionali e prevenire la cachessia neoplastica relata?

1- Fase pre operatoria

Nelle ultime decadi sono stati pubblicati decine di studi per cercare di rispondere alla domanda se il supporto nutrizionale nel perioperatorio può avere dei benefici nel paziente affetto da tumore del pancreas.

Come ulteriore screening per migliorare l'outcome nel paziente che deve essere sottoposto ad intervento di DCP, può essere utile la valutazione della prealbumina, la PCR, la glicemia, l'emoglobina glicata e l'elastasi fecale.

Nutrizione parenterale: è indicata solo nei casi in cui la nutrizione orale non sia praticabile e/o non sia sufficiente a garantire la copertura dei fabbisogni. (Linee guida ESPEN). Va comunque segnalato che in alcuni studi che la nutrizione preoperatoria potrebbe migliorare la prognosi nella sopravvivenza post-operatoria e nel miglioramento della risposta alla chemioterapia, ovviamente insieme ad un accurato assessment dello stato nutrizionale (*Pelzer U BMC Cancer 2010*).

Nonostante i dati della letteratura, l'uso routinario della NP non è incoraggiato dalle Linee Guida (*Bozzetti F Clin Nutr 2009*) pre e post intervento.

La NP a domicilio (NPD) può migliorare la qualità di vita e la composizione corporea e prolungare la vita, ma va riservata ai pazienti che non in grado di assumere quantitativi calorici sufficienti per os (*Di Carlo V., Dig Surg 2004*).

Nutrizione enterale: nel caso si riscontro un quadro di malnutrizione severa, la nutrizione enterale perioperatoria è preferibile alla NP in quanto riduce le complicanze e la tossicità alla chemioterapia, mantenendo il trofismo intestinale.

Le linee guida ESPEN sulla nutrizione enterale nel paziente oncologico indicano un apporto proteico maggiore di 1g/kg/die (1,2-1,5g/kg/die) e un apporto calorico di 25-30 kcal/kg/die.

Immunonutrizione: le evidenze scientifiche ad oggi suggeriscono l'impiego dell'immunonutrizione, previa visita nutrizionale: con l'assunzione di sostanze specifiche a base arginina, acidi grassi omega-3 e nucleotidi per 5-7 giorni prima dell'intervento, indipendentemente dallo stato nutrizionale del soggetto, in quanto è stato dimostrato dalla letteratura internazionale che può ridurre il rischio di complicanze nei pazienti sottoposti a chirurgia addominale maggiore e migliorare l'outcome chirurgico e ridurre i tempi di degenza (*Lessen K. Et al, Clin Nutr 2012*).

2- Fase postoperatoria

L'intervento nutrizionale precoce gioca un ruolo fondamentale nella corretta gestione del paziente dopo l'intervento chirurgico.

La precoce nutrizione orale non mostra controindicazioni e la maggior parte dei pazienti tollera la reintroduzione degli alimenti in seguito all'intervento (*Barbeat P.O. et al., J Gastrointest Surg, 2007*).

Non è comunque dimostrato dalla letteratura una superiorità della scelta della nutrizione enterale sulla precoce rialimentazione per os (*Goonetilleke K.S., JOP 2006*).

Nel post-operatorio è raccomandata una rialimentazione normale senza restrizioni iniziando con quote nutrizionali minime e aumentando l'intake secondo tolleranza ogni 3-4 gg (*Gerritsen A et al HPB 2014*); la nutrizione enterale dovrebbe essere somministrata solo per specifiche indicazioni.

Nella pratica clinica, tuttavia, la ripresa precoce dell'alimentazione per os presenta due importanti criticità: la prima legata al monitoraggio dell'effettivo apporto nutrizionale attraverso il "diario alimentare" tenuto dal paziente nel postoperatorio (limitato talora da scarsa attendibilità della compilazione da parte del paziente o del caregiver che sovra o sottostimano l'apporto nutrizionale), la seconda correlata alla scarsa qualità o appropriatezza del vitto ospedaliero.

Nei casi in cui il paziente non riesca ad assumere per os un quantitativo sufficiente di nutrienti è indicata la nutrizione enterale per via digiunostomica (DG) che rimane comunque superiore nel migliorare lo stato nutrizionale rispetto alla NP.

Alcuni autori hanno però associato alla nutrizione per via digiunostomica (DG) nei pazienti sottoposti a DCP, un aumento delle complicanze e un peggior outcome.

La nutrizione parenterale è invece da praticare nei pazienti con complicanze post-operatorie che hanno una limitazione della funzione gastrointestinale per cui si preveda l'incapacità di assumere/assorbire quantità adeguate di nutrienti per almeno 7 giorni (*Linee guida ESPEN grado A*).

Complicanze nutrizionali a distanza:

La ghiandola pancreatica gioca un ruolo importante con la parte esocrina per la produzione di enzimi pancreatici e per la parte endocrina controllo dell'equilibrio glicemico.

Le principali complicanze del post-operatorio sono:

- Calo ponderale:

La maggior parte del peso viene persa entro i 6 mesi (*Pedrazzani et al, Dig Dis Sci 2007*) poi si assiste ad una stabilizzazione del peso o un lieve recupero

- Malassorbimento lipidico

DGP può provocare malassorbimento: circa dal 50 al 100% dei pazienti presenta insufficienza pancreatica esocrina, steatorrea. (Nordback I et al *Scand J Gastroenterol* 2015, Speicher JE et al *J Gastrointest Surg* 2010). I sintomi sono dolori crampiformi, steatorrea (cause: diminuita lipasi gastrica, insufficienza pancreatica esocrina, asincronia epatobiliare e SIBO). La diagnosi viene fatta sul dosaggio dei grassi fecali e sul dosaggio dell'elastasi fecale. (tab 1). Intervento nutrizionale nel malassorbimento lipidico: somministrare enzimi pancreatici in base al peso corporeo ad ogni pasto e modulare in base alla risposta clinica. Generalmente, metà del dosaggio andrebbe assunto agli spuntini. Monitorare e integrare eventuali deficit delle vitamine liposolubili (A, D, E, K).
Se la steatorrea persiste iniziare una dieta a ridotto contenuto lipidico con somministrazione di oli MCT (Medium Chain Triglycerides).

Segni e sintomi dell'insufficienza pancreatica esocrina (Tab 1)
Gonfiore addominale
Crampi addominali dopo i pasti
Meteorismo
Feci grasse
Feci male odoranti
Feci galleggianti
Feci chiare o gialle
Cattiva digestione
Feci molli
Perdita di peso involontaria

➤ Diabete

E' dovuto alla riduzione della parte endocrina del pancreas post-chirurgica. Può manifestarsi dal 8-23% dei pazienti inizialmente a aumentare dal 18 al 50% (*Burkhardt RA et al J Gastrointest Surg 2015 Cui Y Pancreatology 2011*).

Non ci sono specifiche linee guida al riguardo nei pazienti a lungo termine, eccetto quello di instaurare una adeguata terapia ipoglicemizzante.

L'obiettivo delle terapia dovrebbe essere quello di mantenere un'emoglobina glicata $A1c < 7\%$ e la glicemia basale tra 70 e 130 mg/dl.

CONCLUSIONI

Considerando la numerosità delle possibili complicanze a breve e a lungo termine, la letteratura consiglia di avere un approccio multidisciplinare per questo tipo di pazienti per prevenire la malnutrizione, correggere i deficit nutrizionali e mantenere un equilibrio glicemico con un miglioramento della qualità della vita del paziente.

NUTRIZIONE IN PAZIENTI SOTTOPOSTI A CHIRURGIA PANCREATICA, CONSIDERAZIONI CHIRURGICHE

Il riavvio precoce alla nutrizione enterale, per os o via SND, è sempre raccomandato, poiché è dimostrato avere un impatto positivo sulla riduzione delle complicanze in chirurgia pancreatica.

Per questa ragione è necessario ridurre l'incidenza di Ritardato Svuotamento Gastrico (DGE) che è riportato in letteratura essere elevata, dal 14 al 30%, e rappresenta la complicanza principale dopo DCP.

La definizione del DGE secondo l'ISGPS (International Study Group of Pancreatic Surgery) è la seguente: necessità di mantenimento o riposizionamento di SNG dopo la terza giornata p.o. o il fallimento della ripresa dell'alimentazione per os dopo la settima giornata p.o. (*Wente MN et al, Surgery 2007*).

Le principali cause di DGE sono rappresentate dalla denervazione vagale della regione antropilorica, dalla disconnessione nervosa tra stomaco ed intestino, dall'assenza di motilina dovuta alla resezione duodenale, da difetti di confezionamento della gastroenteroanastomosi e dallo sviluppo di altre complicanze, quali una fistola pancreatica o una raccolta retrogastrica (*Parmar AD et al. HPB 2013; Kang CM, World J Gastroenterol 2015*).

Proprio in quest'ottica, negli ultimi anni si è proposta una tecnica di ricostruzione che prevede la preservazione del piloro (PPPD) e molti sono stati gli studi effettuati di confronto tra questa tecnica e le altre possibili ricostruzioni.

Seppur con risultati spesso incoraggianti, l'ISGPS, in un lavoro del 2017, non descrive una differenza statisticamente significativa tra la PPPD e la DCP standard.

Buoni risultati sono stati ottenuti con la Pylorus Ring Resection, che permette di mantenere l'innervazione antrale ma che elimina i problemi legati allo spasmo pilorico.

Questi dati, seppur favorevoli, non costituiscono ancora una raccomandazione di tecnica chirurgica (*Panwar R, hepatobiliary Pancreat Dis Int 2017*).

Nello stesso articolo del 2017, l'ISGPS analizza alcune possibili variazioni di tecnica chirurgica ed il loro impatto su questa complicanza.

Le conclusioni sono che i risultati migliori si hanno con una ricostruzione secondo BII, con confezionamento della Braun al piede e con anastomosi antecolica.

In conclusione, come si evince dal Position Paper del 2018 (*Giannotti L et al, Surgery 2018*) e dallo stesso lavoro dell'ISGP del 2017, non vi è consenso riguardo a quale sia la miglior tecnica di ricostruzione chirurgica ma la scelta deve essere basata sulla scelta personale e sull'esperienza del Centro.

Con grado di evidenza 2C, i pazienti con fistola pancreatica non hanno alcuna indicazione a sospendere la nutrizione orale (*Giannotti L et al, Surgery 2018*).

Vi è indicazione al posizionamento di SND in caso di (*Giannotti L et al, Surgery 2018*):

- malnutrizione severa preoperatoria;
- presenza di fattori di rischio di fistola pancreatica;
- in caso di reintervento per complicanza

PROPOSTA DI RACCOMANDAZIONE PER DOCUMENTO DI CONSENSO

1. E' raccomandata una valutazione dietologica pre-chirurgia per tutti i pazienti affetti da carcinoma del pancreas
2. E' raccomandata una valutazione dietologica postchirurgica entro 30 giorni dalla chirurgia e successivamente con follow-up stabilito dal nutrizionista sulla base delle necessità cliniche del paziente
3. Necessaria compilazione di diario alimentare (se possibile con verifica da parte del personale sanitario) per rendere più obiettiva la valutazione del food intake orale nel postoperatorio (esempio Allegato 1).