

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA” BUCUREȘTI ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ**



REZUMAT TEZĂ DE DOCTORAT

Impactul sarcopeniei în patologia digestivă oncologică

Conducător de doctorat: PROF. UNIV. DR. GHEORGHE ANDREI DAN

Student-doctorand: HAIDUCU CARMEN

ANUL 2022

Cuprins

Introducere	1
I). Parte generală – aspecte cunoscute despre sarcopenie	4
I. 1) Definiție și clasificare; asocieri-interacțiuni.....	4
I. 2) Screening și diagnostic sarcopenie	6
I. 3) Epidemiologie/Etiopatogenie	8
I. 4) Metabolismul celular în malignitate	8
I. 5) Impactul malnutriției și cașexiei în patologia oncologică	9
I. 6) Sarcopenia ca factor de risc în patologia oncologică.....	9
I. 7) Cum poate fi combătută sarcopenia ?	9
II. PARTE SPECIALĂ – CONTRIBUȚII PROPRII	10
II. 1) Obiective	10
II. 2) Metodologie	10
II. 3) Rezultate	13
II. 4) Discuții	26
II. 5) Concluzii	27
II. 6) Remarci finale	28
II.7) Limitele studiului.....	29
Bibliografie	30
Lucrările științifice publicate pe durata studiilor doctorale	34
Tabel 1 Algoritm diagnosticului sarcopeniei și clasificare din punct de vedere al gravității.....	4
Tabel 2 Chestionar SARC – F ²⁹ – pozitiv la ≥ 4	6
Tabel 3 Arie, perimetru, radiodensitate mușchi psoas drept și stâng	14
Tabel 4 Vârstă/TPAI/BMI pentru cei 155 de pacienți.....	17
Tabel 5 Localizarea tumorilor la sarcopenici și non-sarcopenici	18
Tabel 6 Durata de spitalizare a pacienților.....	18

Tabel 7 Sarcopenia - Predictor al rezultatelor postoperatorii la toți pacienții în funcție de sexe.....	20
Tabel 8 Valori prag ale TPAI din literatură	22
Tabel 9 Sarcopenia (definită conform valorilor prag ale TPAI obținute de autori internaționali) - Predictor al rezultatelor postoperatorii	24
Figură 1 Factorii care determină și agravează cantitatea și calitatea musculară.....	5
Figură 2/Figură 3 Imagine tomografică ce exemplifică selecția musculaturii la L3, secțiune transversală	13
Figură 4 Curbă ROC-AUC pentru TPAI raportat la SMAI	15

Introducere

Prezenta lucrare, așa cum indică și titlul acesteia, evaluează impactul unei patologii musculare, numită "sarcopenie", caracterizată prin scăderea calității și cantității musculare, atunci când aceasta se asociază cancerelor digestive.

Motivația alegerii prezentei teme este aceea că în ultimii ani, tratamentul cancerelor în general, nu doar al cancerelor digestive, a devenit un tratament cu abordare multidisciplinară, unde succesul vindecării patologiilor oncologice este direct dependent de înțelegerea complexității acestor cazuri, evaluarea lor corectă, abordarea multisistemică, multifactorială și multidisciplinară.

Importanța temei este dată de faptul că pacienții cu tumori digestive trebuie evaluați și tratați multidisciplinar preoperator și postoperator, actul chirurgical singur, chiar și de cea mai înaltă calitate, fiind uneori insuficient.

În acest concept de îngrijire multidisciplinară a cazurilor oncologice, și-a făcut apariția mai ales în ultimii 10 ani, conform literaturii de specialitate, cercetarea impactului sarcopeniei în fiziologia digestivă, cu încercarea permanentă de a optimiza rezultatele obținute în tratarea cancerelor digestive. Mai exact, din punct de vedere al noutății și actualității temei, căutând în literatura de specialitate, am observat că fluxul de articole științifice pe această temă, a sarcopeniei în cancerele digestive, a început să crească din 2017 și este un subiect de actualitate, unde nu există concluzii uniforme referitoare la impactul sarcopeniei în neoplaziile hepato-bilio-pancreatice și colo-rectale. Selectând termenii de căutare sarcopenie, cancer și digestiv, din anul 2017 până în anul 2022, se găsesc 135 de articole. ¹

"Termenul "sarcopenie" derivă din greaca antică. Este, de fapt, rodul unirii celor două cuvinte ale limbii grecești antice "σάρξ - *sarx* ", care înseamnă "carne" (sau "muschi") și "πενία - *penia*" care înseamnă "sărăcie". Astfel, sensul literal al sarcopeniei este "sărăcia de carne" sau "sărăcia musculară". ^{2 3}

Sarcopenia a fost descrisă inițial, ca boală a pacienților vârstnici. ⁴ A fost asociată cu un status funcțional, imunologic, metabolic și de răspuns la factori de stres, precar. ^{5 6}

Sarcopenia poate fi prezentă la persoane cu greutate corporală normală sau chiar ridicată, ca în obezitatea sarcopenică. ⁷

Sarcopenia poate fi inclusă în fenotipul pacienților cu sindromul de cașexie a cancerului, o afecțiune care duce la pierderea mușchilor scheletici, cu sau fără pierderea

țesutului adipos. Există date care spun că 80% dintre pacienții cu cancer avansat sunt afectați de cașexie cauzată de cancer și aproximativ 30% din decesele cauzate de cancer rezultă din sindroamele dezvoltate în cașexia cancerului. ^{8 9 10 11 12}

Nu numai înaintarea în vârstă și cancerul, ci și alte boli, cum ar fi insuficiențele de organ, pot contribui în mod semnificativ la pierderea masei corporale slabe și a țesutului adipos. ^{12 13}

Pentru diagnosticul sarcopeniei, este recomandată o metodă fiabilă care este aplicabilă la scară largă și cu specificitate ridicată, sensibilitate de asemenea ridicată și reproductibilitate pentru a efectua măsurători ale masei musculare scheletice. Tomografia computerizată (CT) și imagistica prin rezonanță magnetică (RMN) sunt cunoscute pentru specificitatea și precizia lor în ceea ce privește imagistica corporală și pot determina diagnosticul de sarcopenie. ¹⁴

Utilizarea imaginilor computer tomografice pentru determinarea compoziției corporale, este menționată inițial în 1979 și 1981, de către Heymsfield și colaboratorii. ¹⁵

În 1986, Kvist a evaluat tomografic volumul de țesut adipos. ¹⁶ Shen a arătat o corelație crescută între suprafețele musculaturii abdominale bidimensional și țesutul adipos, măsurate doar pe o singură secțiune tomografică în 2004. ¹⁷

În majoritatea studiilor care au fost efectuate mai târziu, a fost aleasă a treia vertebră lombară (L3) ca nivel pentru a efectua aceste măsurători, ca un reper standard. ^{7 18}

La acest nivel, musculatura scheletică, dreptul abdominal, oblicul extern, oblicul intern, transversul, psoasul mare, pătratul lombar și mușchii erectori spinali, sunt vizibili și pot fi selectați și măsurați manual, sau folosind programe special concepute pentru aceste măsurători.

În 2008, Prado și colab. au fost primii care au arătat că un indice scăzut al masei musculare scheletice la nivelul vertebrei L3 a fost asociat cu afectarea evoluției la pacienții care suferă de afecțiuni maligne ale tractului respirator superior și digestiv. ¹⁸ Ei au introdus termenul "sarcopenie în oncologie". Deși, strict vorbind, doar indicele de masă musculară scăzut, nu este în concordanță cu definiția sarcopeniei a Grupului European de Lucru pentru Sarcopenie la Vârstnici (EWGSOP), deoarece definiția sarcopeniei, include și funcția musculară scăzută. ¹⁹ Cu toate acestea, acest termen, sarcopenia, este utilizat în general în literatura chirurgicală și oncologică pentru a descrie masele musculare scheletice scăzute.

Deși îngrijirile și rezultatele perioperatorii s-au îmbunătățit foarte mult în ultimele decenii prin introducerea de noi tehnici chirurgicale și prin recuperarea după intervenții chirurgicale - Enhanced Recovery After Surgery (ERAS), evaluarea preoperatorie a riscurilor rămâne extrem de importantă pentru îmbunătățirea în continuare a rezultatelor și adaptarea strategiilor de tratament pentru pacienții oncologici. ^{20 21}

Având în vedere vârsta în creștere a populației, creșterea incidenței cancerului și creșterea opțiunilor de tratament chirurgical și medical, masa musculară scheletică ar putea fi o adăugare importantă, utilizată pentru evaluarea riscului sau ca o țintă terapeutică pentru îmbunătățirea rezultatelor tratamentului oncologic.

Prin urmare, scopul acestei lucrări a fost de a investiga aplicabilitatea măsurătorilor masei musculare scheletice tomografic și de a defini relevanța masei musculare scheletice scăzute în terapia cancerelor digestive. În acest scop am efectuat un studiu retrospectiv, în Centrul de Chirurgie Digestivă Oncologică al Spitalului Fundeni, în anul 2019.

Tema aleasă are caracter interdisciplinar, fiind la granița dintre oncologie, chirurgie, gastroenterologie și chiar terapia intensivă, cu nutriția și îngrijirile perioperatorii specifice bolnavilor cu cancer digestiv.

Limitele cercetărilor efectuate, sunt în primul rând date de faptul că studiul actual este retrospectiv și a fost efectuat în perioada pandemiei Covid - 2019, când numărul pacienților în clinicile de chirurgie a scăzut cu peste 60% din cel obișnuit.

Perspectivile de continuare a cercetărilor sunt interesante și promit poate, rezultate noi. În acest sens ar fi bine-venit un studiu prospectiv intervențional, unde să evaluez rezultatele postoperatorii pe termen scurt și lung la pacienții care primesc un tratament al sarcopeniei versus cei care sunt tratați în mod conservator, fără intervenție specifică asupra sarcopeniei concomitent cu tratamentul cancerului.

I). Parte generală – aspecte cunoscute despre sarcopenie

I. 1) Definiție și clasificare; asocieri-interacțiuni

Sarcopenia este caracterizată printr-o scădere a masei mușchilor scheletici, plus o forță musculară scăzută și / sau performanță fizică scăzută. ¹⁹

Sarcopenia este „*o tulburare musculară scheletică progresivă și generalizată, care este asociată cu probabilitatea crescută de rezultate adverse, inclusiv căderi, fracturi, dizabilități fizice și mortalitate*”. ¹⁹

Prima definiție a sarcopeniei a fost elaborată în 2010, de Grupul European de Lucru asupra Sarcopeniei la Persoanele Vârstnice/ The European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP), definiția actualizată a sarcopeniei conform EWGSOP a fost modificată de către aceeași societate în 2018. ^{19 22}

Sarcopenia este numită oficial boală musculară și are cod de diagnostic ICD-10-MC. ^{23 24}

Noua definiție a sarcopeniei, cea din 2018 a inclus **funcția musculară** scăzută ca element nou și principal, caracteristic bolii. ^{19 22}

Exemplificat mai jos (vezi tabelul 1), **sarcopenia este probabilă** atunci când este detectată o forță musculară scăzută. Un diagnostic de sarcopenie este confirmat de prezența unei cantități sau calități musculare reduse. Dacă se adaugă și performanță musculară scăzută, atunci sarcopenia este severă. Astfel încât, în cadrul algoritmului de diagnostic apare și o clasificare din punct de vedere al gravității sarcopeniei. ¹⁹

Tabel 1 Algoritmul diagnosticului sarcopeniei și clasificare din punct de vedere al gravității

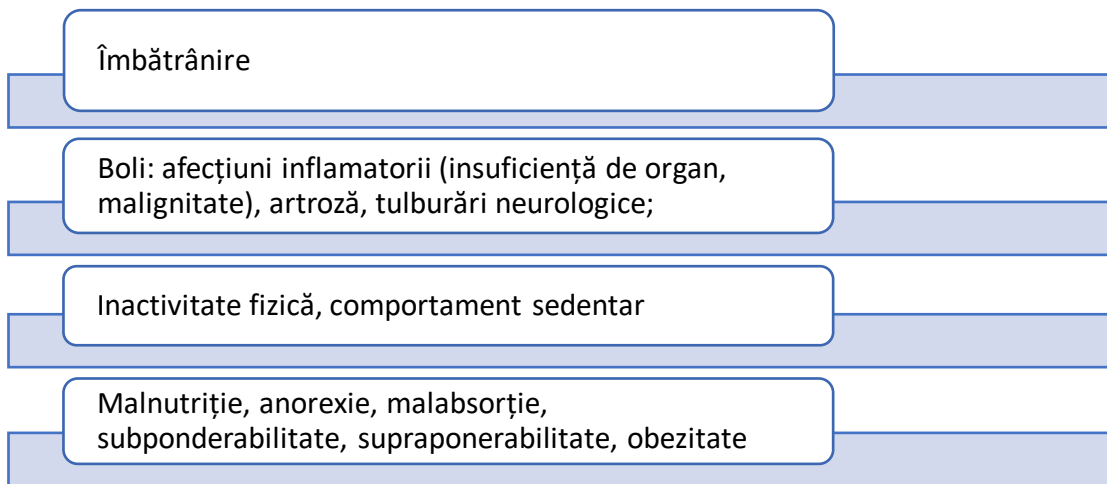
Algoritmul diagnosticului sarcopeniei
Definiție sarcopenie
Sarcopenie probabilă identificată conform criteriului 1.
Diagnostic de sarcopenie confirmat prin investigații adiționale, compatibile criteriului 2.
Dacă sunt întâlnite concomitent criteriile 1,2,3, sarcopenia este considerată severă
1. Forță musculară redusă
2. Cantitate sau calitate musculară redusă
3. Performanță fizică scăzută

Clasificare din punct de vedere etiologic

Sarcopenie primară și secundară

Sarcopenia este considerată „**primară**” (sau legată de vârstă) atunci când nu este evidentă nici o altă cauză specifică, în timp ce sarcopenia este considerată „**secundară**” atunci când sunt evidenți factori cauzali diferiți de (sau pe lângă) îmbătrânire. Sarcopenia poate apărea secundar unei boli sistemice, când se activează procese inflamatorii, ca în malignitate sau insuficiență organică. Factorii care determină și agravează cantitatea și calitatea musculară sunt și cei care au condus către o clasificare etiologică a sarcopeniei (vezi figura 1).^{25 26}

Figură 1 Factorii care determină și agravează cantitatea și calitatea musculară



Clasificare din punct de vedere evolutiv

Sarcopenie acută și cronică

EWGSOP2 (definiție actualizată în 2018) identifică recent, din punct de vedere evolutiv, subcategoriile sarcopeniei ca fiind acute și cronice. Sarcopenia care a durat mai puțin de 6 luni este considerată o afecțiune acută, în timp ce sarcopenia care durează mai mult de 6 luni este considerată o afecțiune cronică. Sarcopenia acută poate fi asociată oricărei patologii acute, cu evoluție limitată, inclusiv traumatismelor, în timp ce sarcopenia cronică este asociată cu afecțiuni cronice și progresive și crește riscul de mortalitate. Pentru a diagnostica, clasifica, trata și monitoriza sarcopenia trebuie efectuate investigații specifice în evoluția bolilor.²⁶

Asocieri

Sarcopenia asociată obezității, poartă numele de obezitate sarcopenică. De asemenea, sarcopenia este inclusă în fenotipul sindromului fragilității, este asociată malnutriției (ce este

definită ca o stare morbidă, secundară unui exces sau deficit de macro/micro nutrienți, relativ sau absolut, care se asociază cu morbiditate și mortalitate crescute²⁷⁾ și cașexiei.

I. 2) Screening și diagnostic sarcopenie

În practica clinică, identificarea sarcopeniei are loc atunci când un pacient prezintă simptome sau semne de sarcopenie (forță musculară scăzută), cum ar fi: căderi, scăderea vitezei de mers, dificultăți în a se ridica de pe scaun sau scădere în greutate / pierdere masă musculară.

28

În astfel de cazuri, se recomandă teste pentru identificarea și diagnosticarea sarcopeniei, prezentate mai jos.

Identificare sarcopenie/ Screening

EWGSOP2 recomandă utilizarea chestionarului SARC-F (strength, assistance with walking, rising from a chair, climbing stairs and falls), un chestionar cu 5 întrebări (vezi tabelul 2), care evaluează riscul de sarcopenie, ca o modalitate simplă de a identifica pacienții cu semne caracteristice acestei boli.

Tabel 2 Chestionar SARC – F²⁹ – pozitiv la ≥ 4

Chestionar SARC – F		
Părți componente	Întrebare	Scor
Rezistență/Putere	Care este dificultatea în a căra sau ridica 10 kg?	Niciuna = 0 Ușoară = 1 Mare/Incapabil = 2
Asistență la mers	Ce dificultate întâmpinați în a merge într-o încăpere?	Niciuna = 0 Ușoară = 1 Mare/Necesita ajutor = 2
Ridicatul de pe scaun	Ce dificultate întâmpinați în a vă ridica de pe scaun	Niciuna = 0 Ușoară = 1 Mare/Incapabil fără ajutor = 2
Urcatul scărilor	Ce dificultate întâmpinați în a urca 10 trepte?	Niciuna = 0 Ușoara = 1 Mare/Incapabil = 2
Căderi	De cate ori ați căzut în ultimul an?	Niciuna = 0 1-3 = 1 ≥ 4 = 2
Malmstrom TK, Miller DK, Simonsick EM et al. SARC-F: a symptom score to predict persons with sarcopenia at risk for poor functional outcomes. <i>J Cachexia Sarcopenia Muscle</i> 2016; 7: 28–36. ²⁹		

Alte teste de screening pentru depistarea sarcopeniei sunt: testul Ishii, măsurarea forței musculare prin strângerea mâinii (handgrip strength), testul sacunului.^{30 31 32}

Confirmare diagnostic sarcopenie și clasificare din punct de vedere al severității

Pentru a confirma diagnosticul de sarcopenie trebuie evidențiată cantitatea și/sau calitatea masei musculare scăzute. Evaluarea performanței fizice prin intermediul diferitelor metode existente, poate stabili severitatea sarcopeniei.³³

Cantitatea musculară sau masa musculară, poate fi estimată printr-o varietate de tehnici și există mai multe metode de ajustare a rezultatului pentru înălțime sau pentru indicele de masă corporală (IMC).^{33 34}

Cantitatea musculară poate fi raportată ca masă musculară scheletică a corpului (Skeletal Muscle Mass - SMM), sau ca arie musculară, măsurată la nivelul unei secțiuni specifice la nivelul corpului, prestabilită (Appendicular Skeletal Muscle Area - ASA).

Calitatea musculară este un termen relativ nou, ce înglobează aspecte care țin de compoziția musculară (incluziuni lipidice), structura fibrei musculare și funcția acesteia.³⁵

Instrumente imagistice de diagnostic cum ar fi RMN-ul și CT-ul pot fi utilizate pentru aprecierea "calității" musculare, prin determinarea infiltrației cu grăsime în mușchi și măsurarea radiodensității mușchiului.^{36 37}

Până în prezent, nu există un consens universal cu privire la metodele de evaluare ale sarcopeniei pentru practica clinică de rutină și nici indicații specifice cu grad înalt de recomandare pentru evaluarea sarcopeniei la pacienții cu anumite patologii.

Metodele de diagnostic utilizate pentru sarcopenie sunt următoarele: tomografia computerizată, imagistica prin rezonanță magnetică, absorbțiomtria cu raze X cu energie dublă (DXA), analiza impedanței bioelectrice (BIA).

Clasificarea într-o formă ușoară sau severă a sarcopeniei, se face din perspectiva performanței fizice. Performanța fizică a fost definită ca **o funcție măsurată în mod obiectiv** a întregului corp legată de locomoție. Acesta este un concept multidimensional care implică nu numai mușchii, ci și funcția nervoasă centrală și periferică, inclusiv echilibrul.³⁸

Performanța fizică poate fi măsurată în diferite modalități: evaluarea vitezei de mers, "Short Physical Performance Battery" (SPPB) și testul "Timed-Up and Go" (TUG), printre alte teste.³⁹

I. 3) Epidemiologie/Etiopatogenie

Cauzele sarcopeniei sunt împărțite în două și determină clasificarea etiologică: primare, care reprezintă modificări legate de vârstă, ce determină această boală și cauze secundare, care constau în alți factori decât îmbătrânirea, care pot determina boala, cum ar fi: bolile inflamatorii, insuficiențele de organ, cancerele, bolile gastro-intestinale însoțite de malabsorbție, bolile endocrine, patologia neurologică (inactivitate, invalidități). Astfel regăsim în literatura de specialitate sarcopenia primară și sarcopenia secundară.¹⁹

Referitor la prevalența sarcopeniei secundare am selectat câteva date din literatură cu titlu de generalitate: prevalența sarcopeniei în rândul cancerelor digestive variază între 11-74%. Prevalența sarcopeniei la pacienții cu boală cronică renală este de 5,9-14% în timpul etapelor de predializă și 12,7–33,7% în timpul etapei de dializă, iar sarcopenia se dezvoltă împreună cu evoluția bolii de fond. Prevalența sarcopeniei la pacienții cu boală pulmonară obstructivă cronică și HIV este de 14,5%, respectiv 5–24,2%.⁴⁰

I. 4) Metabolismul celular în malignitate

Este bine cunoscut faptul că mușchii, au rol metabolic important, reprezintă locul unde se absoarbe și depozitează glucoza, de asemenea sunt principalul rezervor de aminoacizi și proteine, sunt principala sursă de ATP (adenozin trifosfat), deci principalul rezervor energetic al organismului. Deasemenea pentru comunicarea inter-organică, în metabolismul celular și energetic, musculatura este principalul reglator.^{41 42} Aceste surse de ATP și aminoacizi sunt consumate în bolile acute și cronice.⁴³ Celulele canceroase consumă excesiv moleculele de glucoză, tocmai din cauza faptului că ele descompun doar parțial moleculele de glucoză. Celulele canceroase utilizează glicoliza, nu și fosforilarea oxidativă. Rezultă doar 2 molecule de ATP (adenozin trifosfat) pentru fiecare moleculă de glucoză, metabolizată, în loc de cele 36 molecule de ATP produse de celulele sănătoase. Ca urmare, celulele canceroase trebuie să folosească mult mai multe molecule de glucoză, rezultând astfel suficientă energie pentru a supraviețui. Acesta este cel mai cunoscut exemplu al metabolismului în cancer și se numește efectul Warburg sau glicoliza anaerobă, este exemplul clasic al unei căi metabolice reprogramate în cancer.⁴⁴

I. 5) Impactul malnutriției și cașexiei în patologia oncologică

Malnutriția în cancer este un rezultat nu doar al consumului masei musculare de cauză inflamatorie, ci și al unui aport nutritiv inadecvat care poate duce și perpetua epuizarea depozitelor de grăsime și de masă slabă ale corpului și, în final, să conducă la o funcție fizică redusă.⁴⁵ Inapetența este prima cauză a malnutriției de cele mai multe ori, de aici un cerc vicios ce se va întreține sub diverse forme, în funcție de tipul de cancer și simptomatologia adiacentă, sarcopenia și/sau chiar cașexia apărute în bolile oncologice producând efecte negative în plus față de cele ale bolii în sine.⁴⁶

I. 6) Sarcopenia ca factor de risc în patologia oncologică

Sarcopenia este parte a sindromului cașectic la pacienții cu cancer, în acest caz definițiile celor două ar trebui intricate, având în vedere că discutăm de sarcopenia secundară, care apare ca urmare a modificărilor metabolice și inflamatorii din cancer.

I. 7) Cum poate fi combătută sarcopenia ?

Tratarea eficientă a cașexiei și sarcopeniei, presupune o abordare mai complexă, decât creșterea aportului caloric. Aportul caloric adecvat și suplimentarea nutrițională singure sunt deseori nereușite în restabilirea masei musculare la pacienții care suferă de sarcopenie sau cașexie.⁴⁷

Stimulanții apetitului (de exemplu, megestrolul, steroizii și canabinoizii), care au fost studiați la pacienții cu cașexie de zeci de ani, au ajutat la creșterea în greutate, dar nu au reușit să îmbunătățească alte rezultate, precum performanța fizică și supraviețuirea.^{48 49 50}

II. PARTE SPECIALĂ – CONTRIBUȚII PROPRII

II. 1) Obiective

Este sarcopenia o patologie care asociată bolilor oncologice ale sistemului digestiv, are un impact și o influență semnificative negativ în tratamentul și evoluția acestora ? Având în vedere că datele din literatură referitoare la sarcopenie sunt contradictorii și controversate, această lucrare își propune să evalueze relevanța pe care sarcopenia a avut-o la pacienți cu cancer digestiv, într-un lot selectat de pacienți.

II. 2) Metodologie

Colectare date:

Cu acordul „Comisiei de etică” a „Institutului Clinic Fundeni”, inclusiv utilizarea și publicarea acestor date analizate retrospectiv, am evaluat un număr de 155 de pacienți în perioada ianuarie 2019 – decembrie 2019 pentru a stabili diagnosticul de sarcopenie și impactul acesteia asupra evoluției cancerelor digestive.

Un total de 464 de cazuri cu cancer digestiv internate în cursul anului 2019 au fost selectate în urma căutării în baza de date electronică internă a pacienților din „Secția de Chirurgie Oncologică și Transplant” din „Institutul Clinic Fundeni”. Criteriile de excludere au fost: lipsa evaluării tomografice abdominale, necesitatea intervenției chirurgicale de urgență și lipsa diagnosticului histopatologic al cancerului.

Principalul criteriu de includere în studiu a fost disponibilitatea unei evaluări CT abdominale la momentul diagnosticului. Conform acestui criteriu au rămas 200 de cazuri.

După ce imaginile au fost căutate și analizate în baza de date a „Secției de Radiologie și Imagistică a Institutului Fundeni” au fost valabile și validate 155 de imagini. Unele scanări CT au fost efectuate în alte centre radiologice, iar imaginile nu au fost încărcate în sistemul local sau unele dintre ele prezentau o calitate slabă.

În acest studiu prezentăm datele evaluate pentru 155 de pacienți. Trebuie menționat ca acest lot de pacienți a fost unul neomogen din punct de vedere al tipului de cancer.

Protocolul pentru achiziția și evaluarea imaginilor tomografice este descris mai jos. Au fost efectuate măsurători în perioada spitalizării, preoperator, în care s-a stabilit diagnosticul de cancer digestiv.

Am efectuat un studiu observațional, de cohortă, retrospectiv, cu scopul de a identifica prevalența și impactul sarcopeniei la pacienții cu cancer în sfera gastro-intestinală și hepto-

bilio-pancreatică, care au suferit intervenții cu viză curativă și paliativă sau care după biopsie au fost îndrumați către radio/chimioterapie.

Pacienții au fost urmăriți de la momentul diagnosticului/ internării, pe toată perioada spitalizării în care s-a stabilit și aplicat tratamentul curativ sau paliativ.

Au fost analizate prevalența sarcopeniei și relația dintre sarcopenie și valorile bio-umorale pe perioada internării, complicațiile postoperatorii, complicațiile generale, durata spitalizării, rezultatele histopatologice.

Datele medicale au fost extrase pentru fiecare pacient din fișele de observație din arhiva spitalului și din fișele de externare din arhiva electronică, din sistemul informatic "Hipocrate" al Institutului. Imaginile tomografice au fost selectate și prelucrate din arhiva "Laboratorului Clinic de Radiologie, Imagistică medicală și Radiologie Intervențională a Institutului Clinic Fundeni".

Au fost extrase date demografice și clinico-patologice: vârstă, distribuție pe sexe, BMI, valori bio-umorale (hemoglobinemie, leucocite, albuminemie, proteinemie totală, creatinină, transaminaze hepatice, etc.), gradul de risc anestezico-chirurgical (ASA), comorbidități, localizarea tumorii, tipul histopatologic al tumorii, clasificare/stadializare TNM, tip rezecție, tip reconstrucție, complicații postoperatorii.

Metoda de diagnostic pentru sarcopenie.

Diagnosticul de "sarcopenie" a fost stabilit prin metoda tomografiei computerizate.

Având în vedere că evaluarea tomografică face parte din protocolul de evaluare și stadializare al pacienților cu cancer în sfera digestivă și este totodată în prezent "gold standard" în diagnosticul și confirmarea sarcopeniei, a fost utilizată ca unic instrument de diagnostic al acestei patologii pentru a putea obține o standardizare a metodei de diagnostic.

CT-ul a devenit un instrument de diagnostic utilizat de rutină, mai ales în patologia oncologică.

Atunci când sunt interpretate scanările de rutină ale pacienților cu cancer, accentul este pus în mod corespunzător pe detectarea leziunilor, evaluarea și stadializarea leziunilor loco-regionale și la distanță.

În timpul evaluărilor tomografice sunt evaluate, măsurate și înregistrate date privind compoziția corpului, care sunt colectate de rutină, dar nu sunt analizate de rutină. Aceste date ar putea ajuta la personalizarea îngrijirii pacientului.

Am utilizat un lot pilot de 60 de pacienți, la care am măsurat și calculat Indicele Psoas Total la L3 și Indicele Muschiului Scheletic la L3, am comparat valorile prag, am efectuat analiza curbei ROC, pentru a evalua sensibilitatea și specificitatea Indicelui Psoas Total de a stabili diagnosticul de sarcopenie. Scopul determinării unei valori prag pentru indicele de masă musculară a muschilor psoas și compararea acestuia cu indicele muschilor scheletici la L3, a fost de a valida un marker diagnostic pentru sarcopenie mai ușor de calculat și utilizat, fără a necesita programe informatice speciale, în afara celor atașate computer tomografului cu care s-a lucrat.

Au fost măsurate și evaluate la nivelul secțiunilor transversale ale vertebrei lombare 3 (L3), ariile, perimetrele și radiodensitățile musculare, care ulterior au fost folosite pentru diverse formule de calcul.

Cum am măsurat sarcopenia?

Au fost evaluate imagini tomografice ale pacienților internați cu cancer în sfera digestivă, selectate secțiuni transversale la nivelul vertebrei L3, examinări efectuate nativ și cu substanță de contrast, însă măsurătorile au fost efectuate pe imaginile native, fără substanță de contrast.

Scanările tomografice au fost efectuate și selectate secțiuni transversale la nivelul vertebrei L3, la pacienți diagnosticați cu cancer gastric, pancreatic, căi biliare, hepatic, colon și rect. Au fost evaluați pacienți cu viză curativă, paliativă (tratament chirurgical, endoscopic, chemoembolizări), cât și cei inoperabili care în urma biopsiilor tumorale s-au îndrumat către chimio/radioterapie.

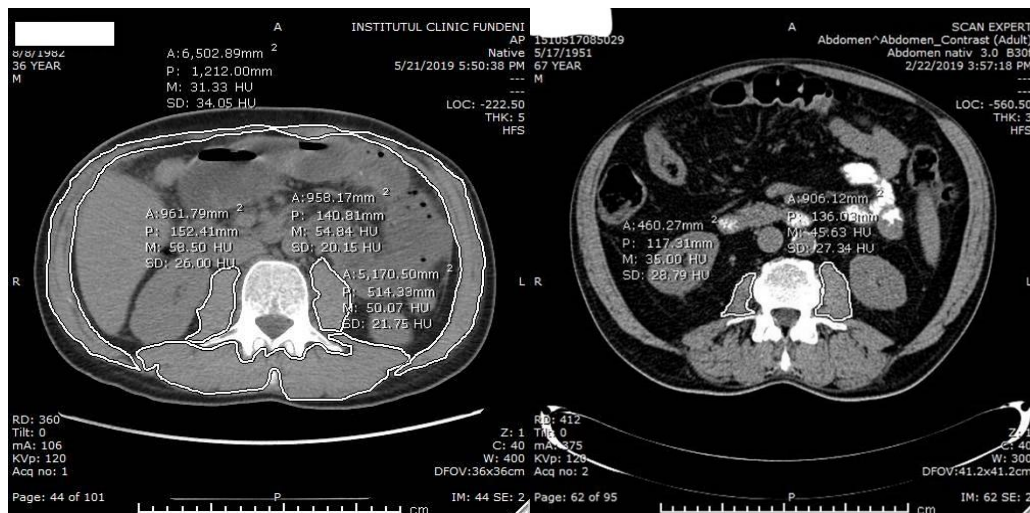
Scanările au fost efectuate conform protocolului local de evaluare pentru bolnavii cu cancer la nivelul tractului digestiv. Pentru studiul actual, a fost selectată scanarea CT fără substanță de contrast, cu grosimea secțiunii de 3–5 mm. Alți parametri de scanare au fost următorii: tomograf cu 64 de secțiuni (Optima CT660 General Electric Medical Sytem); timp de rotație 0,6 s; curent tubular (gama, 80–400 mA), mod de achiziție elicoidal – calitate înaltă și viteză mare; algoritmi de reconstrucție au fost similari pentru toate scanările. Scanerele au fost calibrate la fiecare 3 luni folosind fantome aer-apă. Toate scanările au fost efectuate în decubit dorsal.

A fost selectată imaginea transversală L3 care afișează cel mai clar ambele procese transversale vertebrale. Imaginea selectată trebuia să fie de o calitate suficientă pentru analiza musculară, ceea ce înseamnă: fără artefacte; fără întreruperi musculare și diferențiere clară între mușchi și țesutul din jur.

S-au conturat manual limitele mușchilor scheletici la nivelul vertebrei lombare L3: mușchi erectori spinali, mușchi pătrați lombari, mușchii psoas, transvers, oblic intern, oblic extern și drept abdominal, bilateral.

După selectarea manuală a mușchilor menționați, software-ul stației de lucru CT (Advantage Workstation 4.7) a elaborat valorile mușchilor selectați: aria, perimetrul, media și SD a atenuării radiției mușchilor scheletici (vezi figurile 2, 3). Imaginile care au fost efectuate în altă unitate medicală, au fost transferate în baza de date a Institutului Fundeni, analizate și prelucrate cu ajutorul software-ului stației de lucru CT (Advantage Workstation 4.7), conform protocolului menționat mai sus.

Figură 2/Figură 3 Imagine tomografică ce exemplifică selecția musculaturii la L3, secțiune transversală



II. 3) Rezultate

Așa cum am menționat la metodologie, am lucrat inițial cu un lot pilot, de 60 de pacienți, la care am calculat indicele de arie musculară totală la L3. Acest indice, SMAI (indice arie musculară scheletală), a fost utilizat apoi ca reper, pentru a stabili valoarea prag a indicelui de arie musculară totală a psoasului. Această valoare prag a TPAI (indice arie totală psoas), a fost calculată cu ajutorul curbelor ROC-AUC.

Caracteristicile lotului pilot (60 de pacienți) pentru determinarea valorii prag a TPAI pentru sarcopenie (TPAI vs. SMAI) studiat: Număr bărbați **37 (61,66%)** și femei **23 (38,33%)**. Vârsta medie 64,93, SD 10,54. Vârsta medie bărbați 65,97, vârstă medie femei 63,26. Medie BMI 22,27; SD 5,37, greutate medie (kg) 65,25, SD 17,35; înălțime medie (m) 1,70, SD 0,058.

Valorile medii, mediane și SD pentru arie, perimetru, densitate mușchi psoas drept și stâng, împreună cu indexul (arii raportate la înălțime) pentru aceștia, sunt prezentate în (tabelul 3).

Tabel 3 *Arie, perimetru, radiodensitate mușchi psoas drept și stâng*

	Medie			Mediană			SD		
	Total	Bărbați	Femei	Total	Bărbați	Femei	Total	Bărbați	Femei
Psoas drept									
Arie psoas drept cm²	6,43	7,10	5,36	5,80	6,60	4,88	2,36	2,51	1,65
Index psoas drept cm²/m²	2,21	2,40	1,89	2,04	2,25	1,83	0,80	0,88	0,55
Perimetru psoas drept cm	11,9	11,96	11,79	11,5	11,57	11,84	1,74	1,70	1,84
M psoas drept HU	38,73	39,06	38,18	38,89	39,75	38,49	7,24	6,89	7,89
SD psoas drept HU	27,13	26,95	27,41	27,63	26,82	27,95	5,23	5,45	4,95
Psoas stâng									
Arie psoas stâng cm²	6,61	7,33	5,44	6,40	6,65	5,03	2,42	2,47	1,84
Index psoas stâng cm²/m²	2,27	2,48	1,92	2,17	2,31	1,89	0,83	0,86	0,64
Perimetru psoas stâng cm	11,99	12,29	11,50	11,81	12,33	11,61	2,17	2,38	1,72
M psoas stâng HU	37,60	39,04	35,29	37,58	39,93	36,32	8,87	8,97	8,37
SD psoas stâng HU	28,36	27,87	29,15	27,10	25,60	29,81	5,95	6,62	4,72
Arie totala psoas cm²	13,05	14,44	10,80	12,11	14,24	10,42	4,66	4,86	3,32
TPAI cm²/H²	4,48	4,89	3,81	4,15	4,62	3,82	1,59	1,71	1,14
ASM									
Arie ASM cm²	116,51	120,87	109,50	114,45	115,30	101,47	26,04	24,66	27,22
SMAI cm²/m²	40,15	41,05	38,70	40,31	40,85	35,76	9,54	9,65	9,39
Perimetru ASM cm	220,77	241,13	188,02	198,81	201,67	181,62	11,47	14,12	28,83
M ASM HU	153,34	160,75	141,44	146,47	152,07	144,02	44,36	48,65	34,11
SD ASM HU	14,47	13,98	15,28	13,14	12,40	14,76	4,16	4,53	3,41

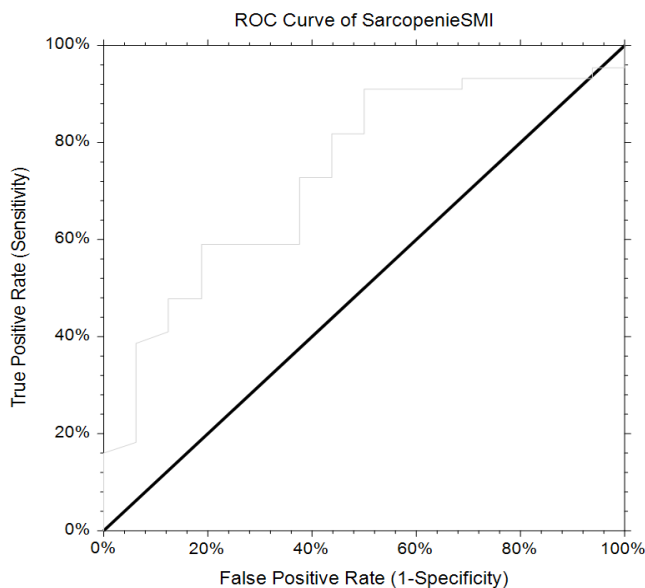
Pentru a evalua în ce măsură putem utiliza TPAI în stabilirea diagnosticului de sarcopenie, am efectuat o analiza ROC, în care am comparat capacitatea TPAI de a stabili diagnosticul raportat la valorile SMAI stabilite de EWGSOP.

De asemenea valorile prag ale TPAI pentru a diagnostica sarcopenia la femei și bărbați au fost stabilite folosind ROC și AUC (Receiver Operating Curve/Area Under the Curve), luând ca reper valorile SMAI propuse de EWGSOP în 2008, pentru femei, SMAI < 38.5 cm²/m²; pentru bărbați, SMAI < 52.4 cm²/m². Am ales ca referință valorile EWGSOP din 2008, acestea fiind cel mai des întâlnite în literatura de specialitate, majoritatea studiilor efectuate pe sarcopenie, raportându-se la aceste valori, din 2008 până în prezent.

În urma analizei curbelor ROC (**TPAI raportat la SMAI**) pentru 60 de pacienți am obținut următoarele informații:

TPAI prezice sarcopenia cu AUC de 0,8358, p-value 0,0006, CI 95% de la 0,6589 la 0,9486 (vezi figura 4).

Figură 4 Curbă ROC-AUC pentru TPAI raportat la SMAI



Prevalența estimată a sarcopeniei în lotul respectiv a fost de 73,33% (44/60).

Analiza ROC (TPAI raportat la SMAI) pentru bărbați a relevat următoarele valori: aria de sub curba ROC - AUC a fost 0,9125, standard error 0,0495, CI 95% de la 0,7452 la 0,9717, p-value (area=0,5) <0.0001. Youden index 0.9063. Senzitivitate 90,62 % și specificitate 100 % (vezi figura 14).

Valoarea prag obținută pentru TPAI bărbați la pacienții din lotul studiat este 6,27 cm²/m².

După stabilirea valorii prag pentru TPAI la bărbați, s-a calculat prevalența sarcopeniei, în funcție de aceasta. Din 37 de bărbați, 32 (86.49%) au fost sarcopenici, 5 (13.51%), non-sarcopenici.

Analiza ROC (TPAI raportat la SMAI) pentru femei a relevat următoarele valori: aria de sub curba ROC (AUC) a fost 0,8977, standard error 0,0714, CI 95% de la 0,7090 la 0,9848, p-value (area=0,5) <0.0001. Youden index J 0.7273. Senzitivitate 100% și specificitate 72,73 %.

Valoarea prag obținută pentru TPAI femei la pacienții din lotul studiat este 3,97.

De asemenea, după obținerea valorii prag a TPAI pentru femei, s-a calculat prevalența sarcopeniei. Din 23 de femei, 12 (52.17%) au fost sarcopenice, 11 (47.83%) , non-sarcopenice

S-a efectuat analiza curbelor ROC-AUC și pentru mușchii psoas drept și stâng, separat, în raport cu SMAI, pentru a evalua capacitatea și acuratețea acestora individual, de a diagnostica sarcopenia.

Valorile obținute pentru capacitatea mușchiului psoas drept (psoas drept aria indice) PDAI (raportat la SMAI) de a prezice diagnosticul de sarcopenie.

AUC 0,7528, standars error 0,0668, p-value 0,0001, CI 95%, de la 0,5897 la 0,8569.

Valorile obținute pentru capacitatea mușchiului psoas stâng (psoas stâng aria indice) PSAI (raportat la SMAI) de a prezice diagnosticul de sarcopenie.

AUC 0,7003, standars error 0,0785 , p-value 0,0054, CI 95%, de la 0,5124 la 0,8242.

Conform valorilor obținute cu ajutorul curbelor ROC-AUC, rezultă o capacitate mai ridicată, cu sensibilitate și specificitate peste 90% a TPAI (indice arie totală psoas drept și stâng) măsurat tomografic de determina diagnosticul de sarcopenie, decât a mușchilor psoas drept sau stâng, individual.

În urma analizelor curbelor ROC pentru mușchii psoas, acuratețea diagnostică a indicelui de arie musculară totală a psoasului (TPAI ului) este bună și se apropie de acuratețea diagnostică pe care o are indicele de arie musculară scheletală (SMAI).

Am evaluat prezența sarcopeniei în lotul celor 155 de pacienți cu cancere digestive utilizând TPAI, acesta fiind mai ușor de calculat și mai puțin consumator de timp, nu necesită programe speciale de calcul, fiind la îndemâna oricărui clinician care tratează un pacient cu o boală oncologică în sfera digestivă și are la dispoziție o imagine tomografică de calitate la nivelul vertebrei L3, secțiune transversală.

Prevalența sarcopeniei a fost 123/155, 79,35%. AUC 0.9002 ; standard error 0,0274 ; p-value 0,00001 ; CI 95% de la 0,8306 la 0,9421.

Sarcopenie bărbați: prevalență estimată **75/92, 76,19%.** AUC 0,9886; standard error 0,0059; p-value 0,00001; CI 95% de la 0,9687 la 0,9959.

Sarcopenie femei: prevalență estimată **48/63, 81,52%.** AUC 0,9812; standard error 0,0136; p-value 0,00001; CI 95% de la 0,9239 la 0,9955.

Vârsta medie a pacienților sarcopenici a fost de 64 de ani, a celor non-sarcopenici de 65 de ani. Valoarea medie a TPAI-ului la sarcopenici a fost de 3,8 cm²/m², cu SD 1,17 cm²/m², la non-sarcopenici a fost de 6,26 cm²/m² SD de 1,48 cm²/m². Diferența dintre BMI ul pacienților sarcopenici și a celor non-sarcopenici nu fost semnificativă (*vezi tabelul 4*).

Frecvența localizărilor tumorale a fost următoarea : pancreas și rect cu câte 20%, colon 19 %, stomac și joncțiune eso-gastrică 16%, hepatic 14% și căi biliare extrahepatice 11%. Stadiile TNM III și IV, au însumat un procent de 70%. Din punct de vedere histopatologic, gradul II a fost cel mai frecvent, 43%, iar pentru hepatocarcinoame, gradele II-III, conform clasificarii Edmonson Steiner au predominat (*vezi tabelul 5*).

Numărul de zile de spitalizare total și numărul de zile de spitalizare postoperator între sarcopenici și non-sarcopenici nu a diferit mult, acesta diferență fiind de 1 zi. Sarcopenicii au stat cu 1 zi mai mult în spital decât pacienții non-sarcopenici, fără semnificație statistică (*vezi tabelul 6*).

Tabel 4 Vârsta/TPAI/BMI pentru cei 155 de pacienți

Caracteristici	SARCOPENICI			NON-SARCOPENICI		
	Total pacienți	Bărbați	Femei	Total pacienți	Bărbați	Femei
Vârsta, medie, SD	64,65; 11,86	64,73; 11,80	65,54; 12,08	65,25; 9,57	65,52; 8,93	64,93; 10,55
TPAI(cm ² /m ²) valoare medie	3,80; 1,17	4,36; 1,07	2,93; 0,68	6,26; 1,48	7,45; 0,81	4,91; 0,66
BMI kg/m ²	21,73; 5,56	22,09; 5,08	21,17; 5,17	21,65; 4,83	22,62; 5,25	20,56; 4,21

Tabel 5 Localizarea tumorilor la sarcopenici și non-sarcopenici

Localizarea tumorilor	Nr. total pacienți	SARCOPENICI	NON-SARCOPENICI
Stomac și joncțiune eso-gastrice	24 (16%)	19 (79,16%)	5 (20,84%)
Pancreas	31 (20%)	23 (74,19%)	8 (25,81%)
Căi biliare extrahepatice	17 (11%)	14 (82,35%)	3 (17,65%)
Ficat	22 (14%)	18 (81,81%)	4 (18,19%)
Colon	30 (19%)	25 (83,33%)	5 (16,67%)
Rect	31 (20%)	24 (77,41%)	7 (22,59%)
TNM			
I	16 (10%)	12 (75%)	4 (25%)
II	31 (20%)	23 (74,19%)	8 (25,81%)
III	72 (47%)	56 (77,77%)	16 (22,23%)
IV	36 (23%)	32 (88,88%)	4 (11,12%)
Grade histopatologice			
I	50 (32%)	40 (25,80%)	10 (6,45%)
II	67 (43%)	51 (32,90%)	16 (10,32%)
III	24 (16%)	19 (12,25%)	5 (3,22%)
Clasificare Edmonson-Stainer			
II-III	13 (8%)	13 (8,38%)	
III-IV	1 (1%)		1 (0,64%)

Tabel 6 Durata de spitalizare a pacienților

	Nr. Total de pacienți (Mean)	Sarcopenici (Mean)	Non-sarcopenici (Mean)	p-value
Durata spitalizării, nr. total de zile	14,97	15,16 (SD 7,72)	14,03 (SD 6,29)	
Număr de zile de spitalizare postoperatorie	10,61	10,88 (SD 7,19)	9,58 (SD 4,11)	

Atât la pacienții sarcopenici, cât și la cei non-sarcopenici, au predominat comorbiditățile cardio vasculare.

Un aspect notabil, în ceea ce privește comorbiditățile, pacienții sarcopenici au avut o prevalență mai mare a neoplaziilor în antecedente 11%, altele decât cele de la momentul evaluării în studiu, adică a cancerelor metacrone, în timp ce pacienții non-sarcopenici au avut o prevalență a neoplaziilor în antecedente de 3%. Cancerile metacrone, sunt tumori diagnosticate la un interval mai mare de 6 luni de la diagnosticul unui alt cancer, indiferent de situs.

De asemenea, pacienții sarcopenici au prezentat în procent de 9% infecții hepatice cu virus B și C, față de non-sarcopenici, unde a fost un singur caz de hepatocarcinom cu virus C în antecedente.

Pacienți fără comorbidități în antecedente au fost 20% în rândul sarcopenicilor și 41% în rândul celor non-sarcopenici.

Am aplicat testele statistice menționate la metodologie pentru valoarea prag proprie a TPAI (F/B) obținut și aplicat la lotul studiat și descris de pacienți, urmărind dacă dezvoltarea complicațiilor gradate după clasificarea Clavien Dindo, apariția fistulelor postoperatorii, anemia moderată sau severă la externare, sângerările majore, definite prin scăderea hemoglobinei cu peste 2 g/dl, hipoalbuminemia la externare și scăderea albuminei cu peste 1 g/dl postoperator, se corelează cu sarcopenia definită de valori ale TPAI, sub valoarea prag.

Variabilele continue cu distribuție normală au fost exprimate ca medie \pm abaterea standard. Variabilele continue cu distribuție nenormală au fost exprimate ca mediană [interval interquartil]. Variabilele calitative au fost exprimate ca numere absolute și procente. Analiza univariată a fost utilizată pentru a corela TPAI ca o variabilă continuă cu rezultatele selectate. Testul corectat Chi-pătrat a fost utilizat pentru a corela sarcopenia definită de valoarea TPAI.

Tabel 7 Sarcopenia - Predictor al rezultatelor postoperatorii la toți pacienții în funcție de sexe.

	TPAI Sarcopenie N=155	Pacienți bărbați N=92	Pacienți femei N=63
	AUC (95%CI)	AUC (95%CI)	AUC (95%CI)
Complicații	0.562 (0.471 – 0.653) p=0.191	0.508 (0.390–0.627) p=0.891	0.598 (0.451 – 0.746) p=0.193
Fistule postoperatorii	0.601 (0.469 – 0.734) p=0.163	0.610 (0.424 – 0.796) p=0.335	0.481 (0.283 – 0.679) p=0.842
Complicații Clavien-Dindo I-II	0.580 (0.487 – 0.673) p=0.091	0.554 (0.430 – 0.678) p=0.378	0.644 (0.507 – 0.781) p=0.54
Complicații Clavien-Dindo III-IV	0.530 (0.416 – 0.643) p=0.630	0.518 (0.353 – 0.682) p=0.844	0.433 (0.272 – 0.595) p=0.439
Scăderea hemoglobinei > 2g/dl	0.538 (0.445 – 0.630) p=0.421	0.471 (0.350 – 0.592) p=0.635	0.622 (0.484 – 0.761) p=0.096
Anemie la externare	0.606 (0.491 – 0.721) p=0.127	0.492 (0.346 – 0.638) p=0.916	0.667 (0.453 – 0.881) p=0.333
Anemie moderată/severă la externare	0.599 (0.509 – 0.689) p=0.034	0.531 (0.411 – 0.652) p=0.612	0.639 (0.501 – 0.776) p=0.060
Hipoalbuminemie la externare	0.607 (0.497 – 0.716) p=0.046	0.640 (0.508 – 0.773) p=0.049	0.545 (0.359 – 0.730) p=0.622
Scaderea albuminei >1mg/dl	0.514 (0.421 – 0.606) p=0.773	0.439 (0.320 – 0.558) p=0.315	0.605 (0.463 – 0.747) p=0.155

Rezultă că pacienții cu sarcopenie definită după valorile TPAI, indiferent de clasificarea pe sexe, au avut un risc semnificativ mai crescut de a dezvolta anemie moderată/severă pe parcursul internării, de asemenea hipoalbuminemie. La bărbații sarcopenici s-a observat o

tendință mai crescută de a dezvolta hipoalbuminemie în perioada postoperatorie, decât la femei și la bărbații non-sarcopenici (*vezi tabelul 7*).

Evaluarea impactului sarcopeniei în funcție de valorile prag ale TAPI obținute de alți autori, în alte centre medicale din lume

Având în vedere că sarcopenia nu a prezentat în lotul studiat de pacienți un impact negativ cu semnificație statistică în principal pe complicațiile Clavien Dindo, am dorit să evaluez impactul sarcopeniei diagnosticate, utilizând TPI și în funcție de valorile prag prezentate în literatura de specialitate internațională.

Principală diferență cu lotul propriu de pacienți, care este un lot mixt din punct de vedere al neoplaziilor, a fost aceea că loturile de pacienți din literatură sunt efectuate pe un singur tip de neoplazie. Unul dintre motivele pentru care sarcopenia nu și-a dovedit impactul negativ cu semnificație clinică în rândul complicațiilor Clavien Dindo, ar fi putut fi lotul heterogen de pacienți pe care l-am avut.

Am identificat în literatură o varietate de valori prag ale TPI, pentru loturi omogene de pacienți, utilizate pentru a defini sarcopenia.

Așadar, în aceeași manieră în care am evaluat impactul sarcopeniei, diagnosticată utilizând propria valoare prag pentru TPI, am aplicat aceleași teste statistice pentru valori prag ale TPI din literatură, urmărind dacă dezvoltarea complicațiilor gradate după clasificarea Clavien Dindo, apariția fistulelor postoperatorii, complicații Clavien Dindo I-II versus III-IV, anemie moderată sau severă la externare, sângerări majore, definite prin scăderea hemoglobinei cu peste 2 g/dl, hipoalbuminemie la externare și scăderea albuminei cu peste 1 g/dl postoperator, se corelează cu sarcopenia definită de diferite valori prag ale TPI din literatură.

Variabilele continue cu distribuție normală au fost exprimate ca medie \pm abaterea standard. Variabilele continue cu distribuție nenormală au fost exprimate ca mediană [interval interquartil]. Variabilele calitative au fost exprimate ca numere absolute și procente. Analiza univariată a fost utilizată pentru a corela TPAI ca o variabilă continuă cu rezultatele selectate. Testul corectat Chi-pătrat a fost utilizat pentru a corela sarcopenia definită de diferite valori ale TPI (Valoarea prag 1 - Dodson și colab. (243), Valoarea prag 2 - Jung și colab. (244), Valoarea prag 3 - Kasahara (245), Valoarea prag 4 - Kayano și colab. (246), Valoarea prag - Nakayama și colab. (247), Valoarea prag 6 - Williet și colab. (248), Valoarea prag 7 - Xu și colab. (249)) cu rezultatele selectate (*vezi tabelul 8*).

Tabel 8 Valori prag ale TPAI din literatură

TPAI valori prag	Femei (cm ² /m ²)	Bărbați (cm ² /m ²)
Valoare prag 1	3.38	4.77
Valoare prag 2	4.43	8.18
Valoare prag 3	2.07	2.49
Valoare prag 4	2.89	4.75
Valoare prag 5	3.92	6.36
Valoare prag 6	4.37	5.73
Valoare prag 7	3.46	4.78

Valori prag TPI pentru sarcopenie din literatură	Complicații generale		
	Orice complicație	Complicații Clavien-Dindo III/IV	Fistule
	OR (95%CI)	OR (95%CI)	OR (95%CI)
Sarcopenie în funcție de valoarea prag 1	1.14 (0.93 – 1.40) p=0.28	0.98 (0.85 – 1.13) p=0.95	1.03 (0.93 – 1.16) p=0.71
Sarcopenie în funcție de valoarea prag 2	1.09 (0.79 – 1.50) p=0.86	0.93 (0.68 – 1.26) p=0.86	0.95 (0.75 – 1.21) p=0.66
Sarcopenie în funcție de valoarea prag 3	1.17 (0.75 – 1.82) p=0.64	0.87 (0.74 – 1.04) p=0.49	1.14 (0.86 – 1.50) p=0.44
Sarcopenie în funcție de valoarea prag 4	1.07 (0.87 – 1.32) p=0.63	0.94 (0.82 – 1.08) p=0.56	1.003 (0.89 – 1.13) p=0.96
Sarcopenie în funcție de valoarea prag 5	1.06 (0.84 – 1.34) p=0.77	0.97 (0.81 – 1.16) p=0.91	1.01 (0.88 – 1.15) p=0.91
Sarcopenie în funcție de valoarea prag 6	1.19 (0.97 – 1.46) p=0.21	1.02 (0.86 – 1.20) p=0.82	1.09 (0.99 – 1.22) p=0.29
Sarcopenie în funcție de valoarea prag 7	1.12 (0.91 – 1.37) p=0.38	0.97 (0.84 – 1.12) p=0.84	1.03 (0.92 – 1.15) p=0.79
Dezvoltarea anemiei în raport cu sarcopenia			
	Scădere Hb ≥ 2g/dL	Anemie la externare	Anemie moderat - severa la externare
	OR (95%CI)	OR (95%CI)	OR (95%CI)
Valoarea prag 1	1.13 (0.84 – 1.51) p=0.51	1.18 (0.52 – 2.68) p=0.87	1.37 (1.02 – 1.84) p=0.05
Valoarea prag 2	1.15 (0.73 – 1.81) p=0.79	1.21 (0.32 – 4.66) p=0.78	1.02 (0.60 – 1.73) p=0.94

3	Valoarea prag 3.22)	1.57 (0.76 – p=0.24	N/A	1.93 (0.83 – 4.49) p=0.10
4	Valoarea prag 1.63)	1.21 (0.89 – p=0.27	1.17 (0.51 – 2.71) p=0.89	1.22 (0.89 – 1.66) p=0.26
5	Valoarea prag 1.44)	1.03 (0.74 – p=0.85	0.58 (0.18 – 1.87) p=0.51	1.21 (0.88 – 1.66) p=0.35
6	Valoarea prag 1.47)	1.06 (0.76 – p=0.86	0.79 (0.28 – 2.24) p=0.88	1.09 (0.79 – 1.53) p=0.73
7	Valoarea prag 1.58)	1.18 (0.89 – p=0.31	1.02 (0.45 – 2.32) p=0.96	1.31 (0.97 – 1.76) p=0.11
Dezvoltarea hipoalbuminiei în raport cu sarcopenia				
		Scaderea albuminei > 1 mg/dL		Hipoalbuminemie la externare
		OR (95%CI)		OR (95%CI)
	Valoare prag 1	1.02 (0.75 – 1.38) p=0.89		1.81 (0.99 – 3.28) p=0.07
	Valoare prag 2	1.03 (0.61 – 1.75) p=0.91		1.75 (0.82 – 3.74) p=0.31
	Valoare prag 3	1.39 (0.69 – 2.82) p=0.45		1.01 (0.36 – 2.86) p=0.98
	Valoare prag 4	1.05 (0.78 – 1.43) p=0.74		1.71 (0.91 – 3.24) p=0.09
	Valoare prag 5	1.08 (0.77 – 1.52) p=0.79		1.71 (0.95 – 3.08) p=0.13
	Valoare prag 6	0.98 (0.68 – 1.39) p=0.89		2.03 (1.16 – 3.58) p=0.02
	Valoare prag 7	1.07 (0.79 – 1.45) p=0.76		1.91 (1.05 – 3.46) p=0.04

Tabel 9 Sarcopenia (definită conform valorilor prag ale TPAI obținute de autori internaționali) - Predictor al rezultatelor postoperatorii

Se observă la valorile prag pentru sarcopenie 1, 6 și 7 la sarcopenici, dezvoltarea anemiei moderat-severe, respectiv hipoalbuminemiei la externare (*vezi tabelul 9*).

Se observă că frecvența/incidența tumorilor digestive, colo-rectale și hepato-bilio-pancreatice, este între 3-5 ori mai mare la sarcopenici decât la non-sarcopenici.

De asemenea frecvența stadiilor TNM III și IV este de 3 până la 8 ori mai mare la sarcopenici.

Gradul histopatologic II a fost cel mai frecvent întâlnit, atât la sarcopenici cât și la non-sarcopenici, cu o incidentă de 3 ori mai mare la sarcopenici.

Stadiile III și IV TNM de boală au întrunit 70% din totalul cazurilor, motiv posibil pentru o prevalență așa crescută a sarcopeniei și nu numai. Majoritatea pacienților cu cancer digestiv, în stadii avansate de boală sunt cașectici. Am evidențiat deja în partea generală a tezei că în definiția sarcopeniei și cea a cașexiei, sunt criteriile de diagnostic comune. Acesta poate fi un motiv pentru care nici diferența dintre tipul și frecvența complicațiilor Clavien Dindo, nu a fost semnificativă clinic mai mare la sarcopenici. În stadii avansate ale neoplaziilor, complicațiile apar deopotrivă din multiple cauze, pacienții sunt țarați, iar accentul pe îngrijirea nutrițională și de creștere a performanței musculare nu este maximal sau lipsește în unele centre.

Numarul de zile de spitalizare total și postoperator, a fost doar cu o zi în plus mai mare, în medie la sarcopenici. În stadii avansate de boală este dificil să extragi cu acuratețe rolul sarcopeniei în evoluția acestor bolnavi.

TPAI mediu sarcopenici, bărbați și femei, a fost de 3,80 cm²/h² cu 4,36 cm²/h² la bărbați și 2,93 cm²/h² la femei.

TPAI mediu non-sarcopenici, bărbați și femei, a fost de 6,26 cm²/h² cu 7,45 cm²/h² la bărbați și 4,91 cm²/h² la femei.

S-a observat o prevalență mai mare a comorbidităților la sarcopenici, mai ales a neoplaziilor asociate în antecedente. Frecvența cea mai mare a comorbidităților a fost cea a bolilor cardio-vasculare și asocierea boli cardio-vasculare cu diabet zaharat.

În rândul non-sarcopenicilor, s-a observat că 41% dintre aceștia nu prezentau comorbidități asociate.

II. 4) Discuții

Într-un review personal publicat în Jurnalul Român de Medicină Internă, pe o populație heterogenă de pacienți cu cancere digestive, prevalența sarcopeniei a fost peste 43%. Incidența cea mai crescută a sarcopeniei a fost în rândul pacienților cu cancer esofagian și cea mai scăzută în rândul celor cu cancer gastric.⁵¹ În cadrul lotului de pacienți studiați pentru această teză, prevalența sarcopeniei a fost peste 70 %.

Cea mai mare prevalență a pacienților sarcopenici în literatura studiată a fost în cancerul esofagian (70,4%) și hepatic (60,3%), urmat de cancerul colo-rectal (56,79%), pancreatic (53,05), cancerul biliar (49,3%) și cancerul gastric (32,05%), cu cea mai scăzută prevalență.⁵¹

În lotul de pacienți studiat în această teză, prevalența sarcopeniei a fost următoarea: 39% în cancerul colo-rectal, 20% în cancerul pancreatic, stomac și joncțiune eso-gastrică 16%, ficat 14% și căi biliare 11%. Se observă în cazuistica proprie o suprapunere a prevalenței cu datele din literatură în rândul cancerelor colo-rectal și pancreatic, la poli opuși situându-se cancerul hepatic care în literatură din punct de vedere al prevalenței ocupă un loc fruntaș, în lotul propriu se situează pe locul penultim. Nu pot face referire la prevalența crescută a sarcopeniei la pacienții cu cancer esofagian, pentru că în lotul personal am evaluat doar cancere de joncțiune eso-gastrică, neavând un număr suficient de cancere esofagiene pe care să le includ în studiu.

Este dificil să separe sarcopenia de cașexie de exemplu, la un pacient oncologic și să determini exact în ce măsură care dintre cele două patologii (sarcopenie/cașexie) au un impact negativ în evoluția acestor bolnavi și în determinarea anumitor complicații, mai ales din cauza faptului că definițiile acestor patologii asociate neoplaziilor și semnele clinice se suprapun, mai ales în stadii avansate de boală.

În același review personal în ceea ce privește prevalența sarcopeniei în rândul cancerelor digestive, doar două studii au arătat o pondere crescută a complicațiilor postoperatorii în raport cu sarcopenia.⁵¹

Astfel reiese că atât în teza actuala, pe lotul studiat de pacienți, cât și în literatura de specialitate, s-a demonstrat o prevalență înaltă a sarcopeniei la pacienții cu cancere digestive, însă, aceasta nu s-a corelat și cu complicațiile postoperatorii.

II. 5) Concluzii

- TPAI a prezis sarcopenia în lotul pilot, cu AUC de 0,8358, p-value 0,0006, CI 95% de la 0,6589 la 0,9486, raportat la valorile prag ale SMI, definite de EWGSOP în 2008, pentru femei , $SMI < 38.5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$; pentru bărbați, $SMI < 52.4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, cu sensibilitate și specificitate peste 90 %.
- Prevalența estimată a sarcopeniei în lotul pilot, a fost de 73,33% (44/60).
- Valoarea prag obținută pentru TPAI la bărbați, în lotul pilot, este $6,27 \text{ cm}^2/\text{m}^2$.
- Valoarea prag obținută pentru TPAI la femei, în lotul pilot, este $3,97 \text{ cm}^2/\text{m}^2$.
- Muschii psoas stâng și drept separat, individual, nu au prezentat o capacitate bună diagnostică în raport cu SMAI.
- În urma analizei curbelor ROC pentru mușchii psoas, acuratețea diagnostică a indicelui de arie totală a psoasului (TPAI ului), este bună și se apropie de acuratețea diagnostică pe care o are indicele de arie musculară scheletală (SMAI).
- In studiul nostru, sarcopenia nu a avut un impact semnificativ pe durata de spitalizare. O posibila explicatie poate rezulta din procentul mai mare de cancere avansate.
- Nu exista o diferență semnificativă în ceea ce privește repartiția comorbidităților cardio-vasculare între sarcopenici si non-sarcopenici, dar la cei din urmă, lipsa antecedentelor patologice este mai frecventă.
- Prevalența tumorilor metacrone a fost de trei ori mai crescută în rândul pacienților sarcopenici.
- Complicațiile apreciate după scorul Clavien-Dindo, sunt mai frecvente la sarcopenici comparat cu non-sarcopenici, deși în acest studiu diferența nu a avut putere statistica.
- La pacienții cu sarcopenie, cea mai mare prevalență a complicațiilor a fost în rândul tumorilor gastrice și gastro-esofagiene 23,52%, urmată de tumorile de colon 20,58%, tumorile căilor biliare 17,64%, tumorile de rect și de pancreas, fiecare cu 14,7% iar ficatul cu 8,82%.
- La pacienții supuși unei intervenții chirurgicale pentru neoplazie digestivă, TPAI ca singur parametru pentru definirea sarcopeniei, nu s-a dovedit un predictor pentru complicațiile postoperatorii stratificate conform clasificării Clavien Dindo.
- In studiul nostru, deși prevalența sarcopeniei a fost foarte ridicată la pacienții cu cancere digestive, aceasta nu s-a dovedit a fi un factor predictiv negativ independent în evoluția acestor pacienți imediat postoperator.

- Sarcopenia este un predictor independent pentru dezvoltarea hipoalbuminemiei și anemiei postoperatorii.
- Sarcopenia, așa cum este definită de TPAI, nu este factor predictor independent pentru fistulele postoperatorii.
- În cohorta noastră, sarcopenia prezintă o prevalență mai mare la cancerle digestive din cauza stadiilor avansate de boală oncologică. Acest aspect este în concordanță cu alte studii la pacienți cu cancer digestiv.
- Impactul sarcopeniei asupra complicațiilor postoperatorii este controversat în literatură. Nici studiul nostru nu a putut trage o concluzie fermă în această direcție, deși există un „trend” în favoarea creșterii acestor complicații.

II. 6) Remarci finale

Diferite formule și programe sunt folosite pentru a măsura sarcopenia. Un punct important al acestei teze, este faptul că demonstrează validitatea, simplitatea și rapiditatea cu care poate fi calculat TPAI, utilizând o imagine, o secțiune transversală tomografică la nivelul vertebrei L3, având în vedere că orice pacient evaluat pentru o neoplazie digestivă, va efectua această investigație imagistică.

Un studiu prospectiv pe care ni-l propunem, ar putea clarifica dacă anumite intervenții asupra sarcopeniei la pacienții oncologici se soldează cu îmbunătățirea prognosticului pe termen mediu.

Studiul a consacrat un efort semnificativ mai mare pentru evaluarea și validarea criteriilor de diagnostic, având în vedere că impactul real al sarcopeniei nu poate fi demonstrat decât după diagnosticul de acuratețe al acesteia.

Această lucrare se dorește un instrument clinic, care să poată sta la baza cercetărilor viitoare pe această temă, pornind de la o metodă de diagnostic facilă, mai puțin consumatoare de timp și cu valori prag determinate.

În ciuda semnificației și impactului, problematica studiată de noi este puțin abordată pe plan național. Utilizând termenii de căutare ”sarcopenia” și ”digestive cancers” pe ”PubMed” în august 2022, au rezultat 584 de articole din 2008 până în prezent. Singurele articole ale unor autori români, fiind cele rezultate din studiul prezent.

II.7) Limitele studiului

- Acest studiu este unul retrospectiv și a fost efectuat în perioada pandemică Covid-19.
- O altă limitare a studiului derivă din faptul că lotul de pacienți selectat este unul heterogen din punctul de vedere al localizărilor tumorale.
- Diagnosticul sarcopeniei a fost stabilit în funcție doar de masa musculară, studiul fiind retrospectiv, nu a putut fi cuantificată forța musculară, așa cum recomandă EWGSOP2.

Bibliografie

1. Pubmed.ncbi.nlm.nih.gov.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=%28%28sarcopenia%29+AND+%28cancer%29%29+AND+%28digestive%29&sort=&filter=datasearch.y_5&filter=datasearch.y_5.
2. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, 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
3. van Vugt JLA. *The Impact of Low Skeletal Muscle Mass in Abdominal Surgery.*; 2017.
4. Rosenberg IH, Roubenoff R. Stalking sarcopenia. *Annals of internal medicine* 1995; 123: 7278.
5. Makary MA, Segev DL, Pronovost PJ, Syin D, Bandeen-Roche K, Patel P, et al. Frailty as a predictor of surgical outcomes in older patients. *Journal of the American College of Surgeons* 2010; 210: 901-8.
6. Morley JE, Baumgartner RN, Roubenoff R, Mayer J, Nair KS. Sarcopenia. *J Lab Clin Med* 2001; 137: 231-43.
7. Prado CM, Birdsell LA, Baracos VE. The emerging role of computerized tomography in assessing cancer cachexia. *Curr Opin Support Palliat Care* 2009; 3: 269-75.
8. Acharyya S, Butchbach ME, Sahenk Z, Wang H, Saji M, Carathers M, et al. Dystrophin glycoprotein complex dysfunction: a regulatory link between muscular dystrophy and cancer cachexia. *Cancer cell* 2005; 8: 421-32.
9. Fearon KC. Cancer cachexia: developing multimodal therapy for a multidimensional problem. *Eur J Cancer* 2008; 44: 1124-32.
10. Tisdale MJ. Mechanisms of cancer cachexia. *Physiological reviews* 2009; 89: 381-410.
11. Evans WJ. Skeletal muscle loss: cachexia, sarcopenia, and inactivity. *The American journal of clinical nutrition* 2010; 91: 1123S-7S.
12. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol* 2011; 12: 489-95.
13. Muscaritoli M, Anker SD, Argilés J, et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: Joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) “cachexia-anorexia in chronic wasting diseases” and “nutrition in geriatrics.” *Clin Nutr.* 2010;29(2):154-159. doi:10.1016/j.clnu.2009.12.004
14. Martin L, Birdsell L, Macdonald N, Reiman T, Clandinin MT, McCargar LJ, et al.

- Cancer cachexia in the age of obesity: skeletal muscle depletion is a powerful prognostic factor, independent of body mass index. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1539-47.
15. Heymsfield SB, Wang ZM, Baumgartner RN, Ross R. Human body composition: Advances in models and methods. *Annu Rev Nutr.* 1997;17. doi:10.1146/annurev.nutr.17.1.527
 16. Kvist H, Sjostrom L, Tylén U. Adipose tissue volume determinations in women by computed tomography: technical considerations. *Int J Obes* 1986; 10: 53-67.
 17. Shen W, Punyanitya M, Wang Z, Gallagher D, St-Onge MP, Albu J, et al. Total body skeletal muscle and adipose tissue volumes: estimation from a single abdominal cross-sectional image. *J Appl Physiol* (1985) 2004; 97: 2333-8.
 18. Prado CM, Lieffers JR, McCargar LJ, et al. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol.* 2008;9(7). doi:10.1016/S1470-2045(08)70153-0
 19. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019;48(1):16-31. doi:10.1093/ageing/afy169
 20. Tegels JJ, De Maat MF, Hulsewe KW, Hoofwijk AG, Stoot JH. Improving the outcomes in gastric cancer surgery. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 13692-704.
 21. van Vugt JL, Reisinger KW, Derikx JP, Boerma D, Stoot JH. Improving the outcomes in oncological colorectal surgery. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 12445-57.
 22. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European working group on sarcopenia in older people. *Age Ageing* 2010; 39: 412–23. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
 23. No Title.
 24. Vellas B, Fielding RA, Bens C et al. Implications of ICD-10 for sarcopenia clinical practice and clinical trials: report by the International Conference on Frailty and Sarcopenia Research Task Force. *J Frailty Aging* 2018; 7: 2–9. [PubMed] [Google Scholar].
 25. Antunes AC, Araujo DA, Verissimo MT et al. Sarcopenia and hospitalisation costs in older adults: a cross-sectional study. *Nutr Diet* 2017; 74: 46–50. [PubMed] [Google Scholar].
 26. Mijnders DM, Koster A, Schols JM et al. Physical activity and incidence of sarcopenia: the population-based AGES-Reykjavik Study. *Age Ageing* 2016; 45: 614–

20. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
27. editat de Claude Pichard KAK. *From Nutrition Support to Pharmacologic Nutrition in the ICU.*; 2002.
[https://books.google.ro/books?hl=ro&lr=&id=RKd3m71IBXoC&oi=fnd&pg=PA179&dq=nutrition+assessment+of+the+intensive+care+unit+patient+correia&ots=bOBGnrM19a&sig=rqDEVEmagY5zXTdj1OR9rkOKWaU&redir_esc=y#v=onepage&q=nutrition assessment of the intensive care unit patient correia&f=false](https://books.google.ro/books?hl=ro&lr=&id=RKd3m71IBXoC&oi=fnd&pg=PA179&dq=nutrition+assessment+of+the+intensive+care+unit+patient+correia&ots=bOBGnrM19a&sig=rqDEVEmagY5zXTdj1OR9rkOKWaU&redir_esc=y#v=onepage&q=nutrition+assessment+of+the+intensive+care+unit+patient+correia&f=false)
28. Morley JE, Abbatecola AM, Argiles JM et al. Sarcopenia with limited mobility: an international consensus. *J Am Med Dir Assoc* 2011; 12: 403–9.
29. Malmstrom TK, Miller DK, Simonsick EM et al. SARC-F: a symptom score to predict persons with sarcopenia at risk for poor functional outcomes. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2016; 7: 28–36.
30. Ishii S, Tanaka T, Shibasaki K et al. Development of a simple screening test for sarcopenia in older adults. *Geriatr Gerontol Int* 2014; 14(Suppl 1): 93–101.
31. Ibrahim K, May C, Patel HP et al. A feasibility study of implementing grip strength measurement into routine hospital practice (GRIMP): study protocol. *Pilot Feasibility Stud* 2016; 2: 27.
32. Beaudart C, McCloskey E, Bruyere O et al. Sarcopenia in daily practice: assessment and management. *BMC Geriatr* 2016; 16: 170.
33. Cooper C, Fielding R, Visser M et al. Tools in the assessment of sarcopenia. *Calcif Tissue Int* 2013; 93: 201–10.
34. Cawthon PM, Peters KW, Shardell MD et al. Cutpoints for low appendicular lean mass that identify older adults with clinically significant weakness. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014; 69: 567–75.
35. McGregor RA, Cameron-Smith D, Poppitt SD. It is not just muscle mass: a review of muscle quality, composition and metabolism during ageing as determinants of muscle function and mobility in later life. *Longev Healthspan* 2014; 3: 9.
36. Heymsfield SB, Gonzalez MC, Lu J et al. Skeletal muscle mass and quality: evolution of modern measurement concepts in the context of sarcopenia. *Proc Nutr Soc* 2015; 74: 355–66.
37. Hamaguchi Y, Kaido T, Okumura S et al. Impact of skeletal muscle mass index, intramuscular adipose tissue content, and visceral to subcutaneous adipose tissue area ratio on early mortality of living donor liver transplantation. *Transplantation* 2017; 101:

38. Beudart C, Rolland Y, Cruz-Jentoft A et al. Assessment of muscle function and physical performance in daily clinical practice. Submitted 2018.
39. Bruyere O, Beudart C, Reginster J-V et al. Assessment of muscle mass, muscle strength and physical performance in clinical practice: an international survey. *Eur Geriatr Med* 2016; 7: 243–46.
40. Hiroyuki Shimada, Shosuke Satake, Naoto Endo, Koji Shibasaki, Sumito Ogawa and Hidenori Arai. *Geriatr Gerontol Int* 2018; 18 (Suppl. 1): 13–22.
41. Friedman J, Lussiez A, Sullivan J, Wang S, Englesbe M. Implications of sarcopenia in major surgery. *Nutr Clin Pract* 2015; 30: 175-9.
42. *Sci Adv.* 2016 May; 2(5): e1600200. Fundamentals of cancer metabolism Ralph J. DeBerardinis and Navdeep S. Chandel.
43. Yip C, Dinkel C, Mahajan A, Siddique M, Cook GJ, Goh V. Imaging body composition in cancer patients: visceral obesity, sarcopenia and sarcopenic obesity may impact on clinical outcome. *Insights Imaging* 2015; 6: 489-97.
44. Rolland Y, Abellan van Kan G, Gillette-Guyonnet S, Vellas B. Cachexia versus sarcopenia. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care* 2011; 14: 15-21.
45. Lochs H, Allison SP, Meier R, Pirlich M, Kondrup J, Schneider S, van den Berghe G, Pichard C. Introductory to the ESPEN guidelines on enteral nutrition: terminology, definitions and general topics. *Clin Nutr.* 2006;25:180–186. [PubMed] [Google Scholar].
46. Blauwhoff-Buskermolen S, Ruijgrok C, Ostelo RW, de Vet HC, Verheul HM, de van der Schueren MA, Langius JA. The assessment of anorexia in patients with cancer: cut-off values for the FAACT-A/CS and the VAS for appetite. *Support Care Cancer.* 2016;24:661–666.
47. Fearon K., Arends J., Baracos V. Understanding the mechanisms and treatment options in cancer cachexia. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2013;10:90–99. doi: 10.1038/nrclinonc.2012.209. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
48. Lesniak W., Bala M., Jaeschke R., Krzakowski M. Effects of megestrol acetate in patients with cancer anorexia-cachexia syndrome—A systematic review and meta-analysis. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2008;118:636–644. doi: 10.20452/pamw.510. [PubMed] [CrossRef] [Goo.
49. Jatoi A., Windschitl H.E., Loprinzi C.L., Sloan J.A., Dakhil S.R., Mailliard J.A.,

- Pundaleeka S., Kardinal C.G., Fitch T.R., Krook J.E., et al. Dronabinol versus megestrol acetate versus combination therapy for cancer-associated anorexia: A North Central .
50. Loprinzi C.L., Kugler J.W., Sloan J.A., Mailliard J.A., Krook J.E., Wilwerding M.B., Rowland K.M., Jr., Camoriano J.K., Novotny P.J., Christensen B.J. Randomized comparison of megestrol acetate versus dexamethasone versus fluoxymesterone for the treatment.
51. Haiducu C, Buzea A, Mirea LE, Dan GA. The prevalence and the impact of sarcopenia in digestive cancers. A systematic review. *Rom J Intern Med.* 2021;59(4):328-344. doi:10.2478/rjim-2021-0026

Lucrările științifice publicate pe durata studiilor doctorale

Articole în reviste indexate BDI

1. Carmen Haiducu, Adrian Buzea, Liliana Elena Mirea, Gheorghe Andrei Dan: The prevalence and the impact of sarcopenia in digestive cancers. A systematic review. *Rom J Intern Med.* 2021 Nov 20;59(4):328-344. doi: 10.2478/rjim-2021-0026. Print 2021 Dec 1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34218540/>
2. Carmen Haiducu, Catalin Adrian Buzea, Caterina Delcea, Vladislav Brasoveanu, Cristian Mugur Grasu, Gheorghe-Andrei Dan: Sarcopenia assessed by total psoas index – is it correlated with post-operative complications in all digestive cancers? *Medicine and Pharmacy Reports* Vol 94 (4) 2022 Jun. doi: 10.15386/MPR-2539. <https://medpharmareports.com/index.php/mpr/issue/view/46>