

营养和衰弱评估与老年恶性肿瘤患者预后关系的研究进展

李丹, 袁婷婷, 闫睿*

新疆医科大学第三临床医学院附属肿瘤医院, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2024年2月27日; 录用日期: 2024年3月21日; 发布日期: 2024年3月28日

摘要

衰弱与营养不良与手术预后相关。现有衰弱评估工具如衰弱表型(FP, Frailty phenotype)、衰弱指数(FI, Frailty Index)、临床衰弱量表(CFS, Clinical Frailty Scale)、改良衰弱指数(mFI, modified frailty index)等; 现有的营养评估工具如主观全面评估(SGA, Subjective Global Assessment)、营养风险筛查2002(NRS-2002)、营养不良普遍筛查工具(MUST, Malnutrition Universal Screening Tool)、控制营养状态(CONUT, Controlling Nutritional Status)评分等; 这些工具均已被证实与许多癌症患者术后不良结局相关并且有预测不良预后的能力。本文从衰弱、营养不良等四个方面进行总结, 回顾了衰弱和营养评估在癌症患者术后结局方面的研究, 对癌症患者进行危险分层, 为临床治疗策略提供指导。

关键词

营养不良, 衰弱, 老年人, 预后

Advances in Nutritional and Frailty Assessment in Relation to Prognosis in Elderly Patients with Malignant Tumors

Dan Li, Tingting Yuan, Rui Yan*

Affiliated Cancer Hospital, The 3rd Affiliated Teaching Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Feb. 27th, 2024; accepted: Mar. 21st, 2024; published: Mar. 28th, 2024

Abstract

Frailty and malnutrition are associated with surgical prognosis. Existing frailty assessment tools

*通讯作者。

文章引用: 李丹, 袁婷婷, 闫睿. 营养和衰弱评估与老年恶性肿瘤患者预后关系的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(3): 1645-1650. DOI: 10.12677/acm.2024.143889

such as Frailty phenotype (FP, Frailty phenotype), Frailty Index (FI, Frailty Index), Clinical Frailty Scale (CFS, Clinical Frailty Scale), and modified Frailty Index (mFI, modified frailty index); existing nutritional assessment tools such as Subjective Global Assessment (SGA, Subjective Global Assessment), Nutritional Risk Screening 2002 (NRS-2002), Malnutrition Universal Screening Tool (MUST, Malnutrition Universal Screening Tool), and Controlled Nutritional Status (CONUT, Controlled Nutritional Status) scores; all of these tools have been shown to be associated with poor postoperative outcomes in many cancer patients and have the ability to predict poor prognosis. This article summarizes four aspects of debilitation and malnutrition, reviews research on debilitation and nutritional assessment in the context of postoperative outcomes in cancer patients, and provides risk stratification of cancer patients to guide clinical treatment strategies.

Keywords

Malnutrition, Frailty, Elderly, Prognosis

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

目前，癌症是中国的主要死亡原因[1]，也是包括中国在内世界上许多国家提高预期寿命的重要障碍[2]。2020年，中国占全球癌症新诊断病例的24%，占全球癌症相关死亡的30%；预计2040年中国将新增685万癌症病例，而绝对癌症负担在未来20年将继续增加[3]。在复杂多样的治疗方案中，手术切除术依然是实体肿瘤的一线治疗方案。既往的研究表明，老年病人由于生理储备较差，围手术期发生并发症的风险相对更高。目前研究人员认为衰弱是一种多维的、复杂的、与年龄和临床疾病积累相关的临床状态，其特征是多个器官系统的生理能力下降，导致对应激源的易感性增加[4][5]。研究发现，老年病人衰弱程度可以反映生理储备水平，是老年病人围手术期不良结局的独立预测因素[6]。但是，尽管建立了多种衰弱评估工具，目前研究者们仍未在确定衰弱的标准方面达成一致。除此之外，先前的一项研究认为，营养状况不良与肿瘤侵袭相关，营养不良可能反映了癌症引起的代谢增高、肿瘤进展导致的免疫受损状态以及患者对癌症治疗的不耐受[7]。据估计，高达10%~20%的癌症患者死于营养不良的后果，而不是肿瘤本身[8]。现有的多种营养评估工具已被用于评估患者营养状态与癌症患者术后不良结局的关系。因此，在手术前应重视对老年病人衰弱和营养状态的评估。

2. 衰弱与恶性肿瘤

2.1. 衰弱与肿瘤

衰弱的概念是不断发展的，关于如何定义衰弱一直存在争论。在过去的几十年中，基于问卷调查、状态测量、常规数据或任何这些的组合，已经开发了许多用于筛查或病例发现目的的衰弱测量。然而，没有开发出全球公认标准的衰弱评估工具。衰弱有三个重要因素：第一，脆弱是多方面的，身体状态和社会心理因素在其发展中发挥了作用。第二，衰弱的患病率随着年龄的增长而增加，衰弱是正常衰老过程的极端结果。第三，衰弱是动态的，即衰弱状态是波动的[9]。据报道，超过一半的老年癌症患者身体衰弱或易患病[10]。临床上，衰弱评估有助于对老年肿瘤患者进行危险分层。国际老年肿瘤学会(SIOG, International Society of Geriatric Oncology)指南建议对老年患者进行全面评估，以确保对患者的身体状况

而不是年龄本身进行综合、客观的测量,为临床决策提供指导[11]。已有的文献显示,衰弱的患者术后并发症、化疗不耐受、疾病进展和死亡的风险增加[10]。因此,肿瘤外科医生努力识别衰弱并促进多学科决策将有助于制定更个性化的管理策略并优化癌症患者的护理。

2.2. 常见的衰弱评估工具

在过去的几十年中,大量研究致力于开发客观量化衰弱的工具,对衰弱进行测量。2001年,Fried等人提出衰弱表型(FP, Frailty phenotype),根据衰弱表型,老年人在五个标准中有三个或更多的症状或体征得分为阳性,则可诊断为衰弱。衰弱指数(FI, Frailty Index)是由Mitnitski和Rockwood引入的与年龄相关的缺陷的累积。在他们的模型中,衰弱是体征、症状、残疾和疾病的总和。这两种衰弱模型在许多人群和环境中得到了很好的验证。其他衰弱评估工具包括临床衰弱量表(CFS, Clinical Frailty Scale)、步态速度测量、格罗宁根衰弱指标、埃德蒙顿衰弱量表和FRAIL量表等也在包括癌症在内的多种人群中得到了验证。目前对衰弱评估工具提出了更高的要求,即临床衰弱评估的有效性及其简便性要并重[4]。衰弱领域正转向针对特定环境和人群的特定工具。改良衰弱指数(mFI, modified frailty index) [12]、电子衰弱指数(eFI, electronic Frailty Index)和医院衰弱风险评分(HFRS, Hospital Frailty Risk Score)等工具可以测量电子病历系统中疾病的数量并且都已被证实可预测手术不良结局。

2.3. 衰弱评估工具评估的衰弱与肿瘤预后的关系

术后并发症的发生不仅延长患者出院时间,增加患者医疗负担,还与肿瘤的复发及死亡相关[13] [14] [15]。有效的衰弱评估有助于促进多学科决策优化癌症患者的护理,将有助于减少术后并发症,缩短住院时间,并最大限度地降低医疗成本。术后并发症根据Clavien-Dindo分类标准确定[16]。Clavien-Dindo分类标准是一个经过广泛应用和验证的术后并发症评估系统,该评分系统根据治疗并发症所需的干预水平将并发症分为5类,有多级并发症的患者根据最高级别并发症进行分类。据报道,超过一半的老年癌症患者有衰弱或衰弱前状态,这些患者的死亡率、术后并发症和化疗不耐受的风险显著增加[17]。2021年Zhang [18]等人的多变量Cox回归模型显示,老年综合评估(CGA, comprehensive geriatric assessment)评估的衰弱与老年(≥ 65 岁)癌症患者术后全因死亡率的风险增加。据Mah [19]等人的研究,mFI-5评估的衰弱程度可预测年龄 ≥ 70 岁接受剖腹手术的妇科肿瘤患者术后和化疗的不良结局。

3. 营养与恶性肿瘤

3.1. 营养与肿瘤

营养不良是癌症患者的常见状态。所有类型癌症的治疗,如手术、放射治疗和药物治疗都在提高。然而,所有这些治疗都被肿瘤或其治疗引起的癌症患者营养不良和代谢紊乱所阻碍或排除[8]。营养状态并不固定,肿瘤分期、治疗方案以及共病均能影响患者的营养状态[7] [20]。此外,营养不良的定义在临床报告并不统一,因此经常使癌症患者营养不良患病率的识别复杂化。我们发现营养不良是老年癌症患者,尤其是患有实体瘤的老年患者死亡的危险因素[21]。肿瘤亚部位是营养不良的主要决定因素之一,胰腺癌、食道癌和其他胃肠癌、头颈癌和肺癌的发病率最高[20]。作为肿瘤负荷、炎症状态、热量摄入减少和吸收不良之间关系的一种表现,多种工具评估的营养不良与术后不良结局相关。

3.2. 常见的营养评估工具

目前没有公认的营养评估金标准,研究者们陆续提出了多种临床营养的评估工具。二十世纪九十年代Detsky等人提出主观全面评估(SGA, Subjective Global Assessment),且SGA评估的营养不良与癌症患

者术后不良结局相关。营养风险筛查 2002 (NRS-2002)是由 Kondrup 和 ESPEN 工作组在 2002 年开发的工具,它基于随机对照试验中观察到的结果,并确定可能受益于营养支持的患者,改善临床结果。营养不良普遍筛查工具(MUST, Malnutrition Universal Screening Tool)是由英国肠外和肠内营养协会开发,能够识别有营养不良风险的成人。Bouillanne 等人在 2005 年开发的老年营养风险指数(GNRI, Geriatric Nutritional Risk Index)是一种客观的筛选工具,预测住院老年患者发病率和死亡率风险。控制营养状态(CONUT, Controlling Nutritional Status)评分[22]也是 2005 年提出,是一种用于评估患者营养状态的评分系统,由血清白蛋白浓度、总胆固醇水平和总外周淋巴细胞计数计算得出,分别反映宿主蛋白质代谢、脂质代谢和免疫状态。另外,常用的营养评估工具还包括迷你营养评估(MNA, Mini Nutrition Assessment)、营养不良筛查工具(MST, Malnutrition Screening Tool)等等。

3.3. 营养评估工具评估的营养与肿瘤预后的关系

营养不良的早期评估可能有助于优化癌症患者的治疗决策,改善患者的生活质量、治疗强度和疾病结局。CONUT 评分可以用来评估多个领域人群。其与食管癌、胃癌[23]、肝癌、胰腺癌、结直肠癌等多种消化道癌症及非消化道癌症[24]术后短期及长期预后相关。此外,CONUT 评分还是血液系统疾病、心脑血管疾病、骨科、老年患者[25]预后的独立预测因素。2019 年游慧慧等人的一项关于胃癌术后预后评估的 meta 分析显示,术前 CONUT 评分与接受手术治疗胃癌患者的 OS 相关。亚组分析显示在中国的研究中,术前 CONUT 评分与胃癌患者的 OS 明显缩短。Shiihara 等人的一项回顾性显示,CONUT 评分是胰腺癌患者胰十二指肠切除术患者术后严重并发症的一个有用的预测指标。叶建[26]等人回顾性研究的多因素 Cox 回归显示,无论是 TNM I-II 期还是 III 期,CONUT 评分都是乳腺癌患者术后复发转移的独立预测因素。

4. 衰弱联合营养不良的可行性

Laur [27]等人发表的一篇综述显示,将衰弱和营养不良综合考虑可能是未来临床提供适当策略的发展方向。2021 年 Gn 等人的一项回顾性研究认为,高共病负担和衰弱的患者应进行营养不良筛查,以便寻求营养优化。Wilson [28]等人的回顾性队列研究显示,当患者身体衰弱和营养不良时,其风险会超过孤立的衰弱或营养不良。戴宁凰等人的一项回顾性研究显示,CONUT 评分联合 CYFRA21-1 表达能够为非小细胞肺癌患者的预后评估及个体化治疗提供有价值的参考。高嘉伟的研究表明术前 CONUT 评分联合血清甲胎蛋白水平是接受肝细胞肝癌根治性切除手术患者预后的独立预后因素,且相较于其他预后预测模型可能具有更好的预测效力。赵小燕等人的一项回顾性研究表明 mFI、CAR、NLR 升高是老年结直肠癌患者术后发生谵妄的危险因素,三指标联合检测有助于评估老年结直肠癌患者术后发生谵妄的风险。李秋萍等人的一项研究显示衰弱评估联合麻醉分级能有效预测老年患者术后并发症的发生,为老年患者围手术期安全管理提供依据。多项研究表明衰弱联合营养不良联合评估具有可行性。

5. 小结与展望

综上,现有的大量研究证明,衰弱、营养与肿瘤患者的短期和长期结局密切相关。mFI-5 评分作为衰弱评估工具,患者病史及日常活动功能能够从患者本人或医院病历信息管理系统迅速容易获取,可行性高,评估成本低,评分计算简单快捷。CONUT 评分作为营养指标,很容易从医院的血常规和生化检测中得到,测量成本较低,可行性、可重复性好,评分计算简单。这些优点使 mFI-5 评分和 CONUT 评分成为预测老年患者手术预后的理想工具,有助于临床医生早期发现高危患者,为术前干预、手术选择、术后康复等治疗策略提供一定参考依据,尽量减少术后不良结局。但由于既往研究多为回顾性分析,患

者人群选择较窄, 样本量多少不一。因此, mFI-5 评分和 CONUT 评分是否适用于所有癌症患者依然需要开展更接近真实世界的大规模、多中心临床研究。

参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] Bray, F., Laversanne, M., Weiderpass, E., *et al.* (2021) The Ever-Increasing Importance of Cancer as a Leading Cause of Premature Death Worldwide. *Cancer*, **127**, 3029-3030. <https://doi.org/10.1002/cnrc.33587>
- [3] Cao, W., Chen, H.D., Yu, Y.W., *et al.* (2021) Changing Profiles of Cancer Burden Worldwide and in China: A Secondary Analysis of the Global Cancer Statistics 2020. *Chinese Medical Journal*, **134**, 783-791. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001474>
- [4] Hoogendijk, E.O., Afilalo, J., Ensrud, K.E., *et al.* (2019) Frailty: Implications for Clinical Practice and Public Health. *The Lancet*, **394**, 1365-1375. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31786-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31786-6)
- [5] Dent, E., Martin, F.C., Bergman, H., *et al.* (2019) Management of Frailty: Opportunities, Challenges, and Future Directions. *The Lancet*, **394**, 1376-1386. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31785-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31785-4)
- [6] Paiella, S., De Pastena, M., Esposito, A., *et al.* (2022) Modified Frailty Index to Assess Risk in Elderly Patients Undergoing Distal Pancreatectomy: A Retrospective Single-Center Study. *World Journal of Surgery*, **46**, 891-900. <https://doi.org/10.1007/s00268-021-06436-2>
- [7] Okadome, K., Baba, Y., Yagi, T., *et al.* (2020) Prognostic Nutritional Index, Tumor-Infiltrating Lymphocytes, and Prognosis in Patients with Esophageal Cancer. *Annals of Surgery*, **271**, 693-700. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002985>
- [8] Muscaritoli, M., Arends, J., Bachmann, P., *et al.* (2021) ESPEN Practical Guideline: Clinical Nutrition in Cancer. *Clinical Nutrition*, **40**, 2898-2913. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.02.005>
- [9] Markle-Reid, M. and Browne, G. (2003) Conceptualizations of Frailty in Relation to Older Adults. *Journal of Advanced Nursing*, **44**, 58-68. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2648.2003.02767.x>
- [10] Ethun, C.G., Bilen, M.A., Jani, A.B., *et al.* (2017) Frailty and Cancer: Implications for Oncology Surgery, Medical Oncology, and Radiation Oncology. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **67**, 363-377. <https://doi.org/10.3322/caac.21406>
- [11] Extermann, M., Aapro, M., Bernabei, R., *et al.* (2005) Use of Comprehensive Geriatric Assessment in Older Cancer Patients. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, **55**, 241-252. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2005.06.003>
- [12] Tracy, B.M., Adams, M.A., Schenker, M.L., *et al.* (2020) The 5 and 11 Factor Modified Frailty Indices Are Equally Effective at Outcome Prediction Using TQIP. *Journal of Surgical Research*, **255**, 456-462. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2020.05.090>
- [13] Traven, S.A., Reeves, R.A., Slone, H.S., *et al.* (2019) Frailty Predicts Medical Complications, Length of Stay, Readmission, and Mortality in Revision Hip and Knee Arthroplasty. *The Journal of Arthroplasty*, **34**, 1412-1416. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2019.02.060>
- [14] Chen, G., Wang, J., Chen, K., *et al.* (2021) Relationship between Postoperative Complications and the Prognosis of Gastric Carcinoma Patients Who Underwent Surgical Resection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancer Control*, **28**. <https://doi.org/10.1177/10732748211011955>
- [15] Han, B., Li, Q. and Chen, X. (2019) Frailty and Postoperative Complications in Older Chinese Adults Undergoing Major Thoracic and Abdominal Surgery. *Clinical Interventions in Aging*, **14**, 947-957. <https://doi.org/10.2147/CIA.S201062>
- [16] Clavien, P.A., Barkun, J., De Oliveira, M.L., *et al.* (2009) The Clavien-Dindo Classification of Surgical Complications. *Annals of Surgery*, **250**, 187-196. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2>
- [17] Handforth, C., Clegg, A., Young, C., *et al.* (2015) The Prevalence and Outcomes of Frailty in Older Cancer Patients: A Systematic Review. *Annals of Oncology*, **26**, 1091-1101. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu540>
- [18] Zhang, X.T., Pang, L.D., Sharma, S.V., *et al.* (2021) Malnutrition and Overall Survival in Older Patients with Cancer. *Clinical Nutrition*, **40**, 966-977. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.06.026>
- [19] Mah, S.J., Anpalagan, T., Marcucci, M., *et al.* (2022) The Five-Factor Modified Frailty Index Predicts Adverse Postoperative and Chemotherapy Outcomes in Gynecologic Oncology. *Gynecologic Oncology*, **166**, 154-161. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2022.05.012>

-
- [20] Bossi, P., Delrio, P., Mascheroni, A., *et al.* (2021) The Spectrum of Malnutrition/Cachexia/Sarcopenia in Oncology According to Different Cancer Types and Settings: A Narrative Review. *Nutrients*, **13**, Article 1980. <https://doi.org/10.3390/nu13061980>
- [21] Cai, W., Yang, H., Zheng, J., *et al.* (2022) Global Leaders Malnutrition Initiative-Defined Malnutrition Affects Long-Term Survival of Different Subgroups of Patients with Gastric Cancer: A Propensity Score-Matched Analysis. *Frontiers in Nutrition*, **9**, Article 995295. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.995295>
- [22] Ignacio De Ulibarri, J., Gonzalez-Madrone, A., De Villar, N.G.P., *et al.* (2005) CONUT: A Tool for Controlling Nutritional Status. First Validation in a Hospital Population. *Nutricion Hospitalaria*, **20**, 38-45.
- [23] Xiao, Q., Li, X., Duan, B., *et al.* (2022) Clinical Significance of Controlling Nutritional Status Score (CONUT) in Evaluating Outcome of Postoperative Patients with Gastric Cancer. *Scientific Reports*, **12**, Article No. 93. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-04128-4>
- [24] Liu, X.Y., Zhang, X., Zhang, Q., *et al.* (2022) Value of the Controlling Nutritional Status Score in Predicting the Prognosis of Patients with Lung Cancer: A Multicenter, Retrospective Study. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, **46**, 1343-1352. <https://doi.org/10.1002/jpen.2321>
- [25] Liu, C., Zhu, M., Yang, X., *et al.* (2021) Controlling Nutritional Status Score as a Predictive Marker of In-Hospital Mortality in Older Adult Patients. *Frontiers in Nutrition*, **8**, Article 738045. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.738045>
- [26] 叶建, 张静, 季丽萍, 等. CONUT 评分在乳腺癌患者术后复发转移中的预测价值[J]. 肿瘤代谢与营养电子杂志, 2022, 9(1): 101-105.
- [27] Laur, C.V., Mcnicholl, T., Valaitis, R. and Keller, H.H. (2017) Malnutrition or Frailty? Overlap and Evidence Gaps in the Diagnosis and Treatment of Frailty and Malnutrition. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, **42**, 449-458. <https://doi.org/10.1139/apnm-2016-0652>
- [28] Wilson, J.M., Boissonneault, A.R., Schwartz, A.M., *et al.* (2019) Frailty and Malnutrition Are Associated with Inpatient Postoperative Complications and Mortality in Hip Fracture Patients. *Journal of Orthopaedic Trauma*, **33**, 143-148. <https://doi.org/10.1097/BOT.0000000000001386>