



Revista Española de Nutrición Humana y Dietética

Spanish Journal of Human Nutrition and Dietetics

INVESTIGACIÓN – *versión post-print*

Esta es la versión aceptada. El artículo puede recibir modificaciones de estilo y de formato.

Tomografía computarizada a nivel de C3 y dinamometría como técnicas de diagnóstico de sarcopenia en pacientes con cáncer de cabeza y cuello  
Computed tomography at C3 level and dynamometry as techniques for the diagnosis of sarcopenia in head and neck cancer patients

Bianca Tabita Muresan<sup>a\*</sup>, Carlos Sánchez Juan<sup>a,b</sup>, Ana Artero<sup>a</sup>, Alegría Montoro<sup>c,d,e</sup>, Enrique García Miragall<sup>f</sup>, Yesica Ruiz<sup>a</sup>, José Miguel Soriano del Castillo<sup>d</sup>, Jaime Ríos Ríos<sup>g</sup>, David Hervás<sup>h</sup>, José López-Torrecilla<sup>f</sup>.

<sup>a</sup> Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital General Universitari. Valencia, España.

<sup>b</sup> Facultat de Medicina i Odontologia, Universitat de València. Valencia, España.

<sup>c</sup> Servicio de Protección Radiológica, Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia, España.

<sup>d</sup> Unidad Mixta de Investigación en Endocrinología, Nutrición y Dietética Clínica, Universitat de València-Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia, España.

<sup>e</sup> Grupo de Investigación Biomédica en Imagen (GIBI2), Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia, España.

<sup>f</sup> Departamento de Oncología Radioterápica ERESA, Hospital General Universitari. Valencia, España.

<sup>g</sup> Departamento de Medicina Familiar y Comunitaria, Hospital Clínic Universitari de València. Valencia, España.

<sup>h</sup> Departamento de Bioestadística, Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia, España.

\* bianca.muresan90@gmail.com

Recibido: 14/08/2019; Aceptado: 11/03/2020; Publicado: 18/04/2020

CITA: Muresan BT, Sánchez Juan C, Artero A, Montoro A, García Miragall E, Ruiz Y, Soriano del Castillo JM, Ríos Ríos J, Hervás D, López-Torrecilla J. Tomografía computarizada a nivel de C3 y dinamometría como técnicas de diagnóstico de sarcopenia en pacientes con cáncer de cabeza y cuello. Rev Esp Nutr Hum Diet. 2020; 24(2). doi: 10.14306/renhyd.24.2.927 [ahead of print]

La Revista Española de Nutrición Humana y Dietética se esfuerza por mantener a un sistema de publicación continua, de modo que los artículos se publiquen antes de su formato final (antes de que el número al que pertenecen se haya cerrado y/o publicado). De este modo, intentamos poner los artículos a disposición de los lectores/usuarios lo antes posible.

*The Spanish Journal of Human Nutrition and Dietetics strives to maintain a continuous publication system, so that the articles are published before its final format (before the number to which they belong is closed and/or published). In this way, we try to put the articles available to readers/users as soon as possible.*

## RESUMEN

**Introducción:** Estudio piloto que determina el diagnóstico de sarcopenia mediante tomografía computarizada (TC) a nivel de la tercera vértebra cervical (C3) y dinamometría en pacientes con cáncer de cabeza y cuello. Comparación de la masa magra (MM) determinada mediante TC con técnicas clásicas de antropometría y dinamometría.

**Material y métodos:** Se analizó la MM y el tejido adiposo mediante TC a nivel de C3 en 37 pacientes oncológicos mediante Unidades Hounsfield (UH). Posteriormente, se calculó el índice musculoesquelético (IME) y se determinó la fuerza prensora de mano para la determinación de sarcopenia. Por último, se comparó el IME mediante técnicas de valoración antropométrica clásica y dinamometría.

**Resultados:** El 59,46% de los pacientes presentaron un IME ( $\text{cm}^2/\text{m}^2$ ) disminuido, el 64,86% dinapenia, el 54,05% sarcopenia, el 32,43% sarcopenia dentro del sobrepeso y obesidad. Por otro lado, la media de la masa grasa intermuscular fue 6,69 (3,8)  $\text{cm}^2$ , y la masa grasa intramuscular 2,06 (1,11)  $\text{cm}^2$ . Además, se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la fuerza tanto en la mano fuerte (estimado = 0,412, IC95% [0,219; 0,605], p-valor <0,001) como en la mano débil (estimado =0,289, IC95% [0,123; 0,454], p-valor <0,001) y el IME  $\text{cm}^2/\text{m}^2$ . Respecto a la circunferencia muscular braquial), no alcanzamos a mostrar correlación positiva.

**Conclusiones:** Nuestro estudio muestra que en el paciente con cáncer de cabeza y cuello la prevalencia de sarcopenia es elevada. Además, la depleción muscular evaluada mediante TC a nivel de C3 y dinamometría presenta cierta correlación, por lo que, aquellos pacientes con mayor depleción muscular a nivel de C3 presentan menor funcionalidad.

**Palabras clave:** Tomografía; Vértebras Cervicales; Músculos del Cuello; Fuerza Muscular; Dinamómetro de Fuerza Muscular; Sarcopenia; Neoplasias de Cabeza y Cuello.

## ABSTRACT

**Introduction:** A pilot study that tried to diagnosis sarcopenia by computed tomography (CT) at the third cervical vertebra (C3) and dynamometry in head and neck cancer patients.

**Material and methods:** MM and adipose tissue were analyzed by CT at C3 level in 37 oncological patients using Hounsfield Units (HU). Consequently, skeletal muscle index (SMI) and handgrip was determined for the diagnosis of sarcopenia. Finally, SMI was compared by classical anthropometric techniques, as well as by dynamometry.

**Results:** 59.46% of the sample presented a decreased SMI ( $\text{cm}^2/\text{m}^2$ ), 64.86% dynapenia, 54.05% sarcopenia, and 32.43% sarcopenic obesity. On the other hand, mean intermuscular adipose tissue was 6.69 (3.8)  $\text{cm}^2$ , and mean intramuscular adipose tissue 2.06 (1.11)  $\text{cm}^2$ . In addition, a statistically significant association was found between SMI and strength in strong hand (estimate = 0.412, 95% CI [0.219, 0.605], p-value <0.001) and in the weak hand (estimate = 0.289, IC95% [0.123, 0.454], p-value <0.001). Regarding the branchial muscle circumference, we did not reach to demonstrate a positive correlation.

**Conclusions:** Our study indicates that in head and neck cancer patients there is a high prevalence of sarcopenia. In addition, muscle depletion assessed by CT scans and dynamometry have demonstrate positive correlation, and consequently, those patients with greater muscle depletion at the C3 level have less muscle functionality.

**Keywords:** Tomography; Cervical Vertebrae; Neck Muscles; Muscle Strength; Muscle Strength Dynamometer; Sarcopenia; Head and Neck Neoplasms.

## INTRODUCCIÓN

Los pacientes con tumores de cabeza y cuello presentan una elevada prevalencia de pérdida de peso involuntaria, y se estima que, entre un 30–55% de ellos sufren problemas relacionados con desnutrición<sup>1</sup> y el 50,3% presentan sarcopenia<sup>2</sup>. Los tratamientos oncológicos como la cirugía, quimioterapia o radioterapia pueden provocar diversos efectos agudos y crónicos que repercuten de manera significativa en el estado general del paciente con cáncer, aumentando la dificultad de una adecuada ingesta y favoreciendo la pérdida de peso<sup>3,4</sup>.

Por todo ello, la evaluación, detección y diagnóstico de malnutrición debe ser considerado un factor importante en la valoración global de los pacientes con cáncer, debido a que un paciente desnutrido tiene un importante riesgo de morbilidad, con aumento de la posibilidad de ingreso hospitalario, lo que repercute en negativamente el incremento del gasto sanitario generado, así como posibilidad de no tolerar los tratamientos antineoplásicos administrados<sup>5,6</sup>. Tradicionalmente, el porcentaje de pérdida de peso (%PP) y el índice de masa corporal (IMC), junto a la valoración antropométrica de pliegues como el tricipital (PT) y perímetros como la circunferencia muscular (CB) o circunferencia muscular braquial (CMB), se han utilizado como marcadores clásicos de desnutrición<sup>5,6</sup>. Sin embargo, en determinadas ocasiones, especialmente cuando la evolución de la enfermedad es prolongada, estos parámetros pueden producir errores de medición, y en estudios científicos recientes, se manifiesta la necesidad de emplear otras herramientas para el diagnóstico y evaluación de la desnutrición en el paciente oncológico<sup>7,8</sup>.

Por otro lado, hoy en día se conocen nuevos síndromes tales como la sarcopenia; que se define como la pérdida de MM con o sin pérdida de masa grasa y pérdida de peso, caracterizada con una disminución de la fuerza muscular<sup>9</sup>. Dicha pérdida en el paciente oncológico puede aparecer en situaciones de alimentación subóptima, encamamiento, sedentarismo, o como consecuencia de los efectos secundarios de los tratamientos antineoplásicos administrados<sup>10</sup>. En el año 2010 y posteriormente en el 2018 tras una nueva actualización, el Grupo de Trabajo Europeo sobre Sarcopenia en Personas de Edad Avanzada (EGWSOP), determinó una serie de criterios de diagnóstico de la MM para su uso en la práctica clínica, mediante técnicas de última generación como la Bioimpedancia (BIA), la absorciometría radiológica de doble energía (DEXA), la resonancia magnética nuclear (RMN) y la TC con la ventaja de la frecuente disponibilidad de esta última en el diagnóstico de la neoplasia y en la planificación del tratamiento con radioterapia<sup>9,11</sup>. Además, la TC es utilizada actualmente como gold standard en oncología<sup>9</sup>. Sin embargo, para el

diagnóstico de sarcopenia, los parámetros obtenidos mediante estos equipos deben acompañarse de la valoración de la fuerza muscular o funcionalidad muscular<sup>8</sup>. En cuanto a la determinación de la fuerza muscular, hoy en día, el método más utilizado en la práctica clínica es la dinamometría. Así pues, la sarcopenia existe cuando hay disminución de la masa muscular junto a una baja fuerza de prensión<sup>9</sup>.

Actualmente, se ha mostrado que el tejido muscular a nivel lumbar, concretamente a nivel de la tercera vértebra lumbar (L3), se correlaciona con la totalidad de la masa muscular esquelética del organismo<sup>12,13</sup>. Sin embargo, la disponibilidad de disponer de una imagen de TC a este nivel en los pacientes con neoplasias de cabeza y cuello es baja, debido a que únicamente se utiliza en la zona afectada debido a la elevada irradiación que produce. Por ello, ha surgido la necesidad de buscar una nueva correlación con la masa muscular total en un nivel más disponible para los pacientes con tumores de cabeza y cuello, habiéndose sugerido los niveles de la tercera vértebra cervical (C3)<sup>14</sup>. Los estudios desarrollados por Swartz y cols basados en la determinación de la MM a nivel de C3, estiman mediante una fórmula desarrollada la MM en L3 con una fiabilidad alta ( $r=0,891$ ,  $p < 0,001$ ), sin necesidad de someter a los pacientes a una dosis no justificada de radiación ionizante<sup>13,14</sup>. Un nuevo estudio llevado a cabo en 2019 ha analizado la MM en pacientes con cáncer mediante una TC de radioterapia extensa que englobaba el nivel C3 y L3. Estos hallazgos también han determinado una correlación positiva entre la MM ( $\text{cm}^2$ ) e IME ( $\text{cm}^2/\text{m}^2$ ) a nivel de C3 y L3 ( $R^2 = 0,876$  y  $R^2 = 0,805$  respectivamente), por lo que permiten diagnosticar la presarcopenia mediante TC a nivel cervical, sin necesidad de realizar una medición a nivel lumbar<sup>15</sup>.

Nuestro estudio, por tanto, tiene como objetivo principal evaluar por primera vez la prevalencia de sarcopenia en pacientes con cáncer de cabeza y cuello mediante TC a nivel de C3 y dinamometría. Como objetivo secundario, se correlaciona la MM medida mediante TC a nivel de C3 con la fuerza prensora de mano (dinamometría) y CMB, ajustándose todos los parámetros por la edad y el sexo de los pacientes.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Participantes

Estudio piloto transversal en el que se realizó una evaluación nutricional detallada a 37 pacientes con cáncer de cabeza y cuello (29 hombres y 8 mujeres) que acudieron por primera vez al Servicio de Oncología Radioterápica ERESA del Hospital General Universitario de Valencia (España), desde marzo 2016 a marzo 2018 para la planificación del tratamiento con radioterapia. Los criterios de inclusión fueron: edad superior a 18 años, diagnóstico de neoplasia de cabeza y cuello que hayan sido sometidos al TC de planificación del tratamiento con radioterapia y pacientes a los que se les ha podido realizar antropometría completa. Aquellos pacientes que presentaban imágenes de TC a nivel de C3 de mala calidad (incompletas, borrosas o cortadas) o a los que la determinación de la fuerza muscular no se les ha podido realizar (ictus, demencia senil, Parkinson, parálisis, etc.) fueron excluidos del estudio. Por otro lado, de igual manera, aquellos con imposibilidad de ser pesados o medidos (pacientes en silla de ruedas, encamados o no colaboradores), también han sido excluidos del estudio. En total se excluyeron del estudio 11 pacientes, de los cuales 7 de ellos presentaron imágenes de mala calidad y el resto debido a que no se les pudo realizar medidas antropométricas.

Además, se recogieron datos sobre el diagnóstico del tumor de los pacientes, la clasificación internacional de neoplasias (TNM) desarrollado por American Joint Committee on Cancer, el estadio tumoral, la escala diseñada por Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) para evaluar la calidad de vida y la capacidad de desarrollar diferentes actividades del paciente con cáncer, así como el tipo de tratamiento administrado, la dosis total de radioterapia prevista, la presencia o no de traqueotomía y el código para clasificación internacional de enfermedades y otros problemas de salud.

### Parámetros antropométricos

La evaluación antropométrica de todos los pacientes fue realizada por una dietista – nutricionista tanto durante las visitas en el servicio de oncología radioterápica como en el servicio de endocrinología y nutrición en aquellos pacientes que fueron derivados por malnutrición. A todos los participantes del estudio se les recogieron los siguientes parámetros antropométricos: peso (kg), talla (m), índice de masa corporal (IMC), expresado en  $\text{kg}/\text{m}^2$ , peso habitual anterior al diagnóstico del cáncer (kg), PT, CB, así como el perímetro de la cintura (cm). Además, mediante

estos datos también se calcularon el porcentaje de pérdida de peso involuntario desde el diagnóstico (%) mediante la fórmula %PP [(peso habitual - peso actual/peso habitual) x100], y la CMB. Finalmente, para la comparación de las medias antropométricas se utilizarán las tablas de Alastrúe<sup>16</sup>. Todas las medidas antropométricas se realizaron en las siguientes condiciones: ropa ligera (bata de radioterapia), sin zapatos y sin accesorios que pesados que dificulten o varíen la medición (monedas, pulseras, relojes, cadenas, etc.).

Las herramientas utilizadas fueron: un tallímetro y peso de la marca Seca®, plicómetro Holtain skinfold Caliper® y cinta métrica antropométrica Cescorf®. Además, se recogieron datos para el estudio de la composición corporal y la funcionalidad muscular:

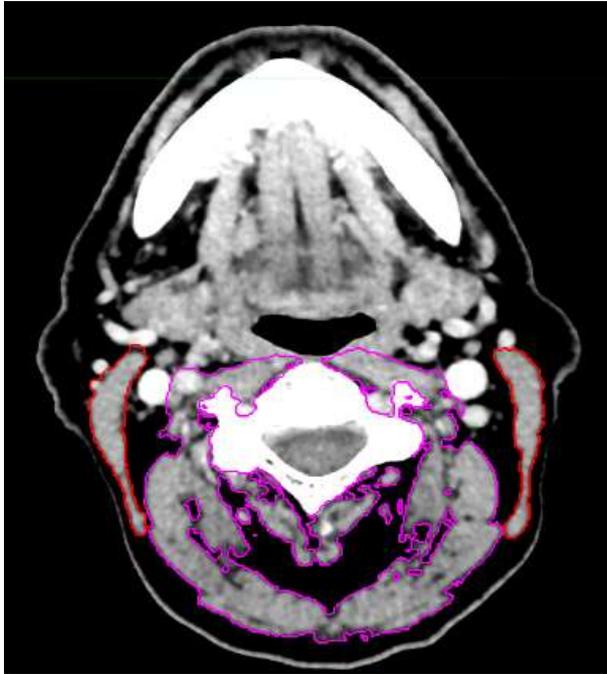
#### Análisis de la funcionalidad muscular mediante la fuerza prensora de la mano

El análisis de la funcionalidad se realizó mediante la fuerza prensora de la mano con el dinamómetro hidráulico (Jamar®) proporcionando la fuerza del brazo derecho (kg) y del izquierdo (kg). Se realizaron tres determinaciones en cada mano con el sujeto en sedestación y sin apoyo en el brazo en estudio. Se calculó la media de dichas determinaciones, y se consideró una fuerza disminuida o dinapenia si el valor fue < 30 kg en varones y < 20 kg en mujeres<sup>17</sup>.

#### Análisis de la composición corporal mediante TC

El TC de planificación forma parte del proceso en el que los pacientes oncológicos se someten a simulación por tomografía, necesaria para la elaboración de cualquier tratamiento con radioterapia. En cuanto a las características de la TC, las imágenes fueron tomadas utilizando tomografía virtual mediante el modelo SIEMENS Sensation Open (120 KV). Por ello, todas las imágenes de nuestro estudio fueron tomadas únicamente para la elaboración de las mediciones y los planes del tratamiento oncológico de los tumores de cabeza y cuello (sin irradiación adicional para nuestro estudio), tal y cómo se observa en la figura 1.

Figura 1. Medición de la MM a nivel de C3 mediante TC.



El análisis la masa muscular se realizó contorneando el músculo esternocleidomastoideo (color morado) y los músculos paravertebrales (color rojo) mediante UH.

### Determinación de la MM en la vértebra C3 mediante el TC de planificación

Mediante una única imagen radiológica a través de tomografía computarizada para la planificación del tratamiento con radioterapia se analizó la composición (músculo esquelético y tejido adiposo intermuscular) en la tercera vértebra cervical en función de diferentes Unidades Hounsfield (HU), siendo desde -29 HU hasta +150 HU para tejido muscular y desde -190 hasta -30 UH para tejido adiposo intermuscular<sup>12,13,18,19</sup>. Las imágenes se analizaron con el software de contorno de radioterapia (MIM® 6.7 Inc. Cleveland, OH). Las áreas transversales (cm<sup>2</sup>) se calcularon automáticamente sumando píxeles de tejido y multiplicando por el volumen de corte. Los músculos delineados para la masa muscular esquelética (MME) de C3 fueron el músculo esternocleidomastoideo y los paravertebrales (figura 1)<sup>12</sup>.

### Estimación de la MM en la vértebra L3 a partir de la MM medida en la vértebra C3

Una vez determinada la MME (cm<sup>2</sup>) a nivel de C3 obtenida mediante el TC, se estimó la MME a nivel de L3 mediante una fórmula matemática desarrollada por Swartz y cols. que demostró tener una correlación positiva entre ambos niveles ( $r = 0,891$ ;  $p < 0,001$ ), si se conoce la edad, el peso y el sexo del paciente<sup>13,14</sup>:

Fórmula de determinación de la MME en L3 a partir de C3 (cm<sup>2</sup>) =  $27,304 + 1,363 * \text{MME en C3 (cm}^2) - 0,671 * \text{Edad} + 0,640 * \text{peso (Kg)} + 26,442 * \text{sexo (hombre} = 2; \text{mujer} = 1)$ .

### Cálculo de índice musculoesquelético lumbar (cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>)

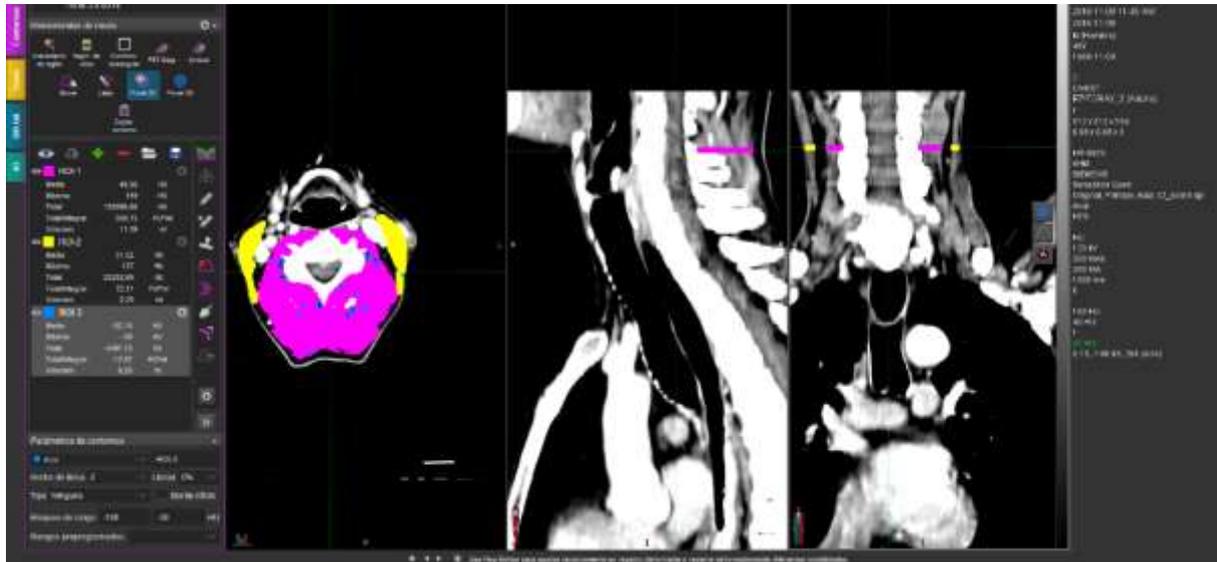
A continuación, se calculó el índice músculo esquelético (IME) a través de la determinación la MM obtenida en L3 (cm<sup>2</sup>) normalizada por la altura en m<sup>2</sup>, mediante la siguiente fórmula<sup>20</sup>:

$\text{IME (cm}^2/\text{m}^2) = \text{MM determinada en L3}/\text{altura}^2$ .

Los puntos de corte establecidos actualmente para el diagnóstico de masa muscular disminuida son: IME lumbar  $\leq 41 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  para mujeres,  $\leq 53 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  para hombres con IMC  $\geq 25$  y  $\leq 43 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  para hombres con IMC  $< 25 \text{ Kg}/\text{m}^2$  respectivamente<sup>11</sup>. Por otro lado, el tejido adiposo inter e intramuscular se detectó de acuerdo con las UH para el tejido adiposo, siendo de -190 hasta -30 UH<sup>11,12,13</sup>.

En la figura 2 se muestra un ejemplo las diferentes áreas de tejido determinadas en pacientes con cáncer de cabeza y cuello antes de iniciar el tratamiento antineoplásico.

Figura 2. Análisis a nivel de C3 de la MM y miosteatosis en pacientes con tumores de cabeza y cuello utilizando el TC de planificación del tratamiento de RT.



El análisis mediante TC se realizó al contorneando cada tejido de interés. Las diferentes densidades se midieron mediante HU siendo; -29 +150 para MM (morado y amarillo) y -190 -30 para el tejido adiposo, tanto intermuscular (azul) como intramuscular (negro). Después del proceso de contorneado, las áreas de sección transversal de los tejidos ( $\text{cm}^2$ ) se calcularon automáticamente sumando los píxeles del tejido y multiplicando por el volumen de superficie. En la imagen, se muestra un paciente con tejido muscular y adiposo dentro de la normalidad.

## Análisis estadístico

Las variables se resumieron mediante la media (desviación estándar) y mediana (1º, 3º cuartil) en el caso de las variables numéricas y mediante la frecuencia absoluta (frecuencia relativa) en el caso de las variables categóricas. Para encontrar asociaciones entre la fuerza y el índice músculo esquelético se ajustó una regresión lineal para la mano con más fuerza y otra para la mano débil incluyendo edad y sexo como covariables. Para encontrar asociaciones entre el perímetro muscular branquial con el índice músculo esquelético y la pérdida de peso, se ajustó una regresión lineal incluyendo también edad y sexo como covariables. Los valores de  $p < 0,05$  fueron considerado estadísticamente significativos. Los análisis estadísticos han sido realizados mediante el software R (versión 3.2.2). Todos los análisis y las gráficas han sido evaluados y revisados tanto por la Unidad de Bioestadística del Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital La Fe de Valencia.

## Consideraciones Éticas:

Las imágenes de TC de los pacientes del estudio fueron tomadas para la planificación del tratamiento con radioterapia (sin irradiación adicional) y retrospectivamente usadas para composición corporal. Nuestro estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital General Universitario de Valencia, no obstante, debido a que todas las imágenes se usaron de forma anónima y los pacientes con cáncer tienen un alto riesgo de morbilidad, el consentimiento informado no fue necesario de acuerdo con las leyes y las pautas de "Mejores prácticas" para este estudio retrospectivo.

## RESULTADOS

Para la realización de este estudio se analizó retrospectivamente una muestra de 37 pacientes oncológicos con cáncer de cabeza y cuello, con una edad media de 65 (rango 36 - 92) años; de los cuales el 78,38% (n=29) eran hombres y el 21,64% (n=8) eran mujeres. Los pacientes oncológicos de nuestro estudio presentaron diferentes tipos de tumores malignos, con la siguiente distribución clasificada por la Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología: el 40,45% presentaron neoplasias malignas de la cavidad oral, el 18,92% laringe, el 13,52% orofaringe, el 8,11% nasofaringe y parótida, el 5,50% hipofaringe y el 4,50% senos maxilares.

En la tabla 1, se muestran detalladamente las características clínicas y demográficas de cada uno de los pacientes, el estadio del tumor determinado a través de la escala de estadiaje del cáncer mediante el TNM, la escala ECOG, la presencia de traqueotomía y el tipo de tratamiento oncológico prescrito por los médicos especialistas.

Tabla 1. Características de los pacientes antes de iniciar el tratamiento con RT.

Características clínicas de las variables		Número casos (%)
Edad media (rango)	64,14 (36 – 92)	(78,74%)
Sexo	Varones 29 Mujeres 8	(21,62%) (10,81%)
E <sup>a</sup> tumoral	EI 4 EII 6 EIII 4 EIV 26	(16,22%) (10,81%) (62,16%)
DM <sup>b</sup>	6	(16,22%)
EPOC <sup>c</sup>	1	(2,70%)
HTA <sup>d</sup>	11	(29,73%)
DL <sup>e</sup>	4	(10,81%)
Hipotiroidismo	1	(2,70%)
VHC <sup>f</sup>	1	(2,70%)
IRC <sup>g</sup>	1	(2,70%)
Síndrome de Wernike	1	(2,70%)
Tipo de tratamiento	Curativo 34 Paliativo 3	(91,89%) (8,11%)
ECOG <sup>h</sup>	Grado 0 (12) Grado 1 (17) Grado 2 (6) Grado 3 (1) Grado 4 (1)	(32,43%) (45,95%) (16,22%) (2,70%) (2,70%)
Dosis media de RT prescrita (Gy) <sup>i</sup>	64,27 (7,87)	
Traqueotomía	Sí 12 No 10	(54,55%) (45,45%)

<sup>a</sup>Estadio del tumor; <sup>b</sup>Diabetes Mellitus (DM); <sup>c</sup>Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); <sup>d</sup>Hipertensión arterial (HTA); <sup>e</sup>Dislipemia (DL); <sup>f</sup>Virus de la hepatitis C (VHC+); <sup>g</sup>Insuficiencia renal crónica (IRC); <sup>h</sup>Escala diseñada por Eastern Cooperative Oncology Group para la medición de la capacidad funcional en pacientes oncológicos (escala ECOG); <sup>i</sup>Gray (Gy).

Teniendo en cuenta los antecedentes médicos de los pacientes oncológicos, se ha prestado especial atención a aquellas enfermedades crónicas relacionadas con la alimentación y que repercuten en el estado nutricional de los pacientes aumentando su malnutrición. La tabla 1 muestra las enfermedades más comunes que son la hipertensión arterial presente en un 29,73% de los pacientes, seguido de la diabetes mellitus en un 16,22% y la dislipidemia en un 10,81% de los casos.

En cuanto a las características antropométricas de los pacientes con tumores de cabeza y cuello antes de iniciar el tratamiento con radioterapia, el peso medio estimado fue 68,81 (12,92) kg, el IMC 25,32 (4,14) kg/m<sup>2</sup>, y el peso habitual 74,09 (12,96) kg y el %PP involuntario desde el diagnóstico del tumor fue de 6,59 (12,96) %. Por otro lado, el PT medio fue de 5,73 (4,3) mm, el CMB 23,61 (3,7) cm y el perímetro de cintura (PC) de 95,41 (12,42) cm. Estos parámetros indican que la mayoría de los pacientes también se clasificaron dentro del sobrepeso tipo I de acuerdo con los criterios establecidos por el IMC (kg/m<sup>2</sup>). No obstante, la pérdida de peso de manera involuntaria desde el diagnóstico del tumor fue > 5%, cumpliendo criterios de pre-caquexia. en la tabla 2 se detallan todos los parámetros antropométricos recogidos.

Tabla 2. Características antropométricas de los pacientes antes de iniciar el tratamiento con RT.

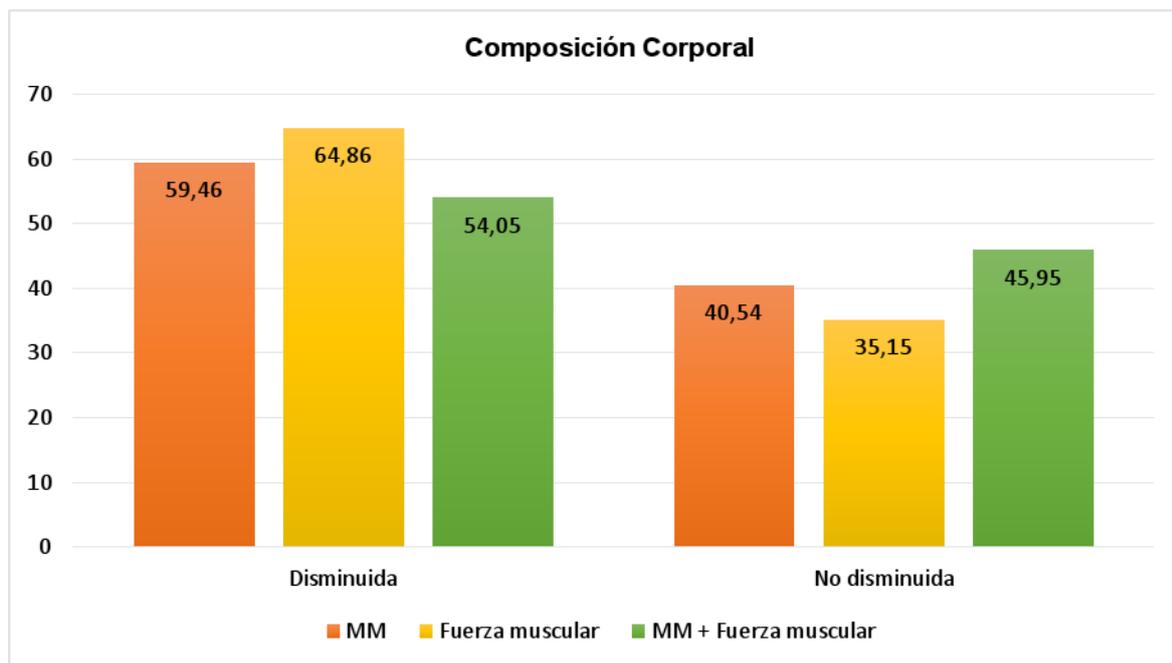
	Peso (kg)	Talla (cm)	IMC <sup>a</sup> (kg/m <sup>2</sup> )	Peso habitual (kg)	Porcentaje pérdida de peso (%)	PT <sup>b</sup> (mm)	CB <sup>c</sup> (cm)	CMB <sup>d</sup> (cm)	CMB50 <sup>e</sup> (cm)	PC <sup>f</sup> (cm)
Media	68,81	1,65	25,32	74,69	6,59	15,89	28,6	23,61	22,35	95,11
Desviación estándar (DS)	12,92	0,80	4,15	12,96	7,19	8,49	4,18	3,7	1,8	12,42
Mediana	67,7	1,67	25,35	72,9	4	13,6	28,5	23,67	22,6	94
1 <sup>er</sup> Q	58,1	1,6	22,71	64,28	0	9	25	21,04	20,7	85
Quartil (Q) 3 <sup>er</sup> Q	76	1,71	27,25	83,75	12,9	24	31,2	26,04	24,52	101,5

<sup>a</sup>Índice de Masa Corporal (IMC); <sup>b</sup>Pliegue tricéptico (PT); <sup>c</sup>Circunferencia o perímetro braquial (CB); <sup>d</sup>Circunferencia muscular braquial (CMB); <sup>e</sup>Percentil 50 del perímetro muscular braquial (CMB) de acuerdo con las tablas Alastrúe; <sup>f</sup>Perímetro cintura (PC).

Para la determinación de la MM, una vez calculada la MME en C3 ( $\text{cm}^2$ ) se estimó la MME a nivel de L3 mediante una fórmula desarrollada y a continuación se calculó el IME lumbar ( $\text{cm}^2/\text{m}^2$ ). El promedio de la MME a nivel de C3 fue de 37,02 (8,14)  $\text{cm}^2$ , la MME en L3 mostró un promedio de 125,36 (29,91)  $\text{cm}^2$  y la media del IME 45,76 ( $\pm 8,4$ ) fue  $\text{cm}^2/\text{m}^2$ . En cuanto a este último parámetro, el IME se ha encontrado disminuido en el 59,46% de la muestra; presentándose en el 100% (n=8) de las mujeres y el 48,28% (n=14) de los hombres. Además, se recogieron datos sobre la cantidad de tejido adiposo a nivel de C3. En cuanto a su determinación, la media de la masa grasa intermuscular fue de 6,69 (3,8)  $\text{cm}^2$ , y la masa grasa intramuscular de 2,06 (1,11)  $\text{cm}^2$ .

Por otro lado, en cuanto al estudio de la fuerza prensora de mano, la media de la dinamometría de la mano derecha fue de 26,16 (13,64) kg, y de la mano izquierda 26,3 (11,99) kg. La dinapenia o baja fuerza muscular estuvo presente en el 64,86% de los pacientes del estudio. En cuanto al diagnóstico de sarcopenia, término que engloba tanto disminución de la masa muscular como disminución de fuerza, un 54,05% (n=20) de los pacientes presentaron esta patología; 40% mujeres y 60% hombres. De todos estos pacientes, un 32,43% presentaron sarcopenia dentro del sobrepeso y la obesidad, teniendo un IMC  $\geq 25 \text{ kg}/\text{m}^2$  (figura 3). La tabla 3 recoge todos datos en cuanto al análisis de la composición corporal por TC y la dinamometría.

Figura 3. Composición corporal antes de iniciar el tratamiento con radioterapia.



El 54,46% de los pacientes presentaron una MM medida por TC disminuida, el 64,86% presentaron fuerza prensora y el 54,05% presentaron sarcopenia, estando disminuidos ambos valores.

Tabla 3. Análisis de la composición corporal por TC y dinamometría.

	MM en C3 <sup>a</sup> (cm <sup>2</sup> )	MM estimada en L3 <sup>b</sup> (cm <sup>2</sup> )	IME <sup>c</sup> (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	Tejido Adiposo Intermuscular (cm <sup>2</sup> )	Tejido Adiposo Intramuscular (cm <sup>2</sup> )	Fuerza Prensora Derecha (kg)	Fuerza Prensora Izquierda (kg)
Media	37,02	125,36	46,6	6,69	2,06	26,17	26,3
DS	8.14	29.91	8,04	3,8	1,11	13,64	11,99
Mediana	38,03	133,37	47,86	5,73	1,77	29,6	28
1 <sup>er</sup> Q	30,3	102,58	39,88	4,3	1,3	18	17,1
3 <sup>er</sup> Q	42,93	144,66	51,04	9,13	2,75	33,9	33,4

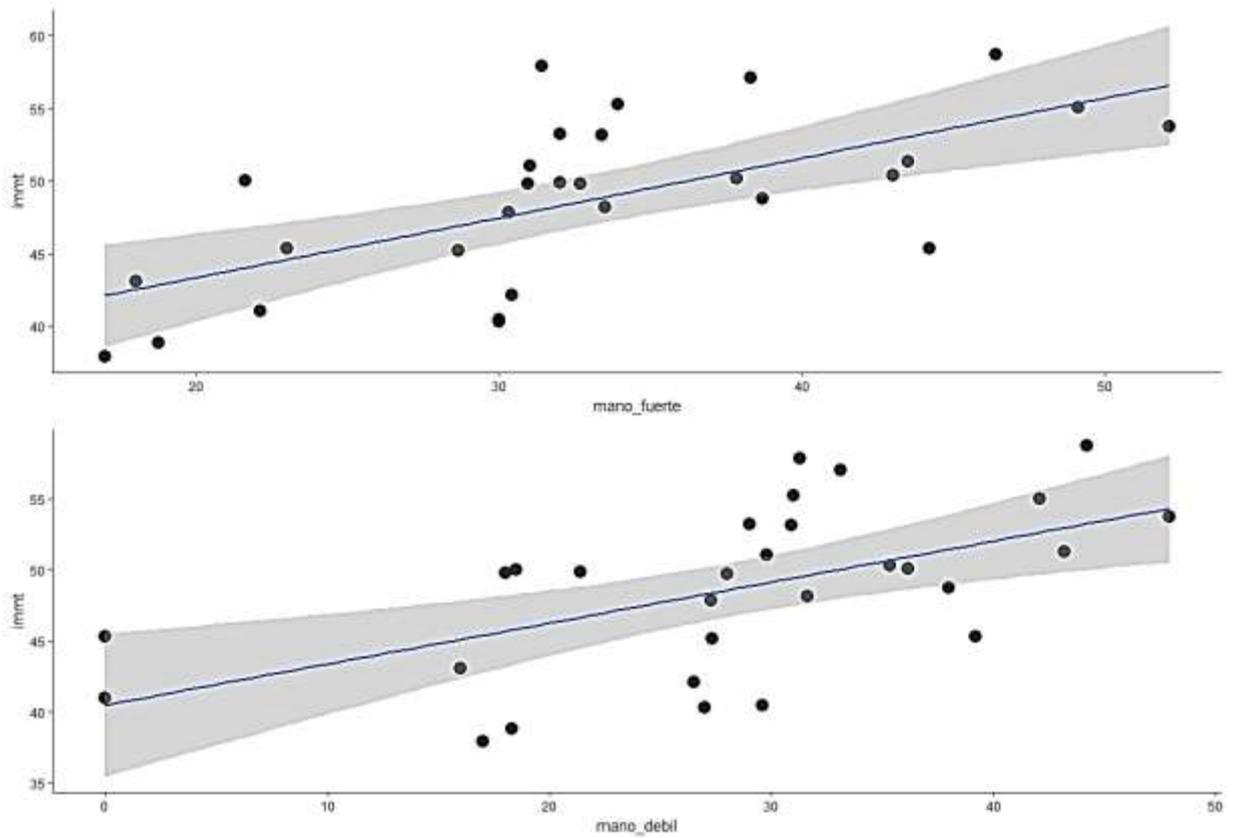
<sup>a</sup>Masa muscular presente en C3 (cm<sup>2</sup>), correspondiente a la suma de los músculos esternocleidomastoideos y paravertebrales, dividido por el espesor de corte del TC (0,3 mm ó 0,5 mm según cada caso); <sup>b</sup>Masa muscular presente en L3 (cm<sup>2</sup>) estimada mediante una fórmula desarrollada = [27,304 + 1,363 \* MM en C3 (cm<sup>2</sup>) – 0,671 \* Edad (y) + 0,640 \* Peso (Kg) + 26,442 \* Sexo] (Sexo = valor “1” para sexo femenino y “2” para sexo masculino); <sup>c</sup>Índice musculoesquelético (cm<sup>2</sup> /m<sup>2</sup>) = MM en L3/altura<sup>2</sup>.

Por último, se ha encontrado una asociación positiva estadísticamente significativa entre la fuerza tanto en la mano fuerte o mano sin dinapenia (estimado = 0,412, IC95% [0,219, 0,605], p-valor <0,001), como en la mano débil o mano con dinapenia (estimado = 0,289, IC95% [0,123, 0,454], p-valor <0,001) y el IME. De igual modo, sigue habiendo una asociación positiva entre el IME y la dinamometría tanto de la mano fuerte como de la mano débil, una vez ajustado el modelo de regresión por la edad y el sexo (p – valor < 0,05). El resultado de los modelos aplicados a la fuerza, se exponen en la tabla 4 y figura 4.

Tabla 4. Regresión lineal en mano fuerte y débil.

		Estimado	Error Estándar	Coficiente inferior al 95%	Coficiente superior al 95%	P-valor
Regresión lineal Fuerza Prensora mano fuerte	Intercepto	35,11	3,21	28,53	41,69	<0,001
	Mano fuerte	0,41	0,09	0,22	0,60	<0,001
	Edad	0,177	0,068	-0,315	-0,039	0,013
	Sexo	-7,76	2,572	-12,994	-2,527	0,05
	R <sup>2</sup>	0,41				
	R <sup>2</sup> corregido	0,39				
Regresión lineal Fuerza Prensora mano débil	Intercepto	40,5	2,44	35,50	45,53	<0,001
	Mano Débil	0,29	0,08	0,123	0,454	0,001
	Edad	-0,186	0,068	-0,324	-0,048	0,01
	Sexo	-9,225	2,236	-13,774	-4,676	<0,001
	R <sup>2</sup>	0,32				
	R <sup>2</sup> corregido	0,30				

Figura 4. Gráfica de los ajustes de la regresión lineal del IME con la mano fuerte y la mano débil.

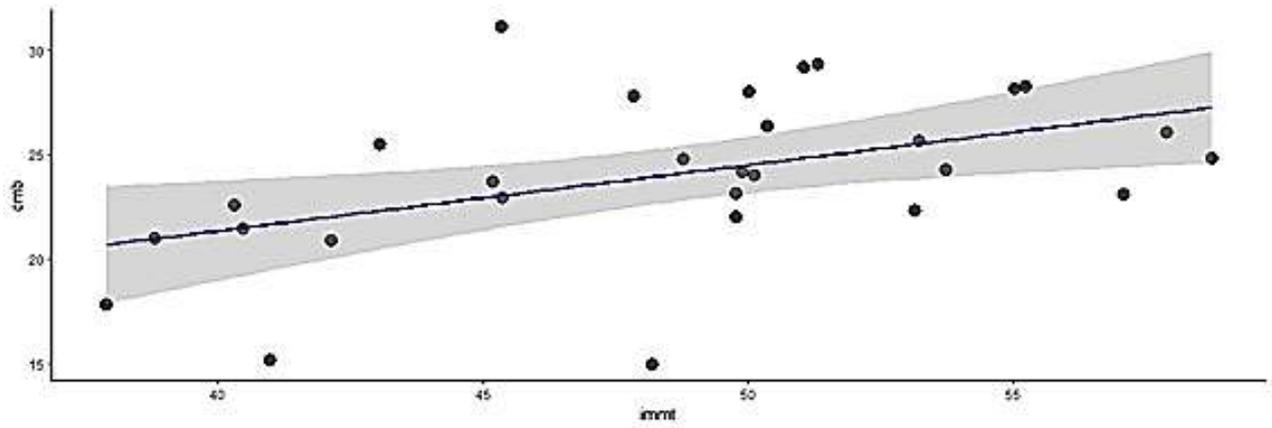


Respecto a los modelos del IME ( $\text{cm}^2/\text{m}^2$ ) y CMB (cm), la tabla 5 resume el resultado. Nuestros datos no alcanzan a mostrar una relación entre ambos parámetros, sin embargo, si indican cierta tendencia al alza. La figura 5 representa gráficamente el ajuste del modelo CMB, donde se puede observar como el ajuste del IME presenta cierta tendencia de correlación, sin llegar a ser positiva. Sin embargo, existe una asociación positiva entre el IME y la CMB una vez ajustado el modelo de regresión por el sexo ( $p$  – valor  $< 0,05$ ) y no existe una asociación positiva entre el IME y la CMB una vez ajustado el modelo de regresión por la edad ( $p$  – valor  $> 0,05$ ).

Tabla 5. Modelo circunferencia muscular braquial (CMB).

	Estimado	Error Estándar	Coficiente inferior al 95%	Coficiente superior al 95%	P-valor
Ajuste modelo CMB					
Intercepto	11,90	6,58	-1,63	25,44	0,082
IME	0,26	1,13	-0,003	0,53	0,052
Edad	0,274	0,247	-0,229	0,778	0,275
Sexo	23,467	9,305	4,514	42,421	0,017
R <sup>2</sup>	0,25				
R <sup>2</sup> corregido	0,19				

Figura 5. Gráfica ajuste modelo IME – CMB.



## DISCUSIÓN

Hoy en día, se conoce que existen múltiples causas que derivan a la desnutrición en el paciente con cáncer de cabeza y cuello, como factores dependientes del propio tumor, factores dependientes del paciente (hábitos adquiridos como tabaco o alcohol) y factores dependientes de los tratamientos antineoplásicos administrados, estando todos ellos interrelacionados entre sí<sup>1</sup>. Dichos factores parecen tener un doble impacto directamente sobre el tejido muscular, disminuyendo por un lado la masa musculoesquelética y por otro lado la fuerza, dando lugar a la aparición de sarcopenia, mecanismo claramente diferenciado de la caquexia cancerosa, que a su vez tiene consecuencias negativas para la salud<sup>21,22</sup>.

Los parámetros antropométricos como el peso (kg), el IMC (kg/m<sup>2</sup>) el PT (mm) y la CMB (cm), han sido utilizados en la práctica clínica habitual de los pacientes oncológicos para estimar la composición corporal<sup>5,6</sup>. Otro dato que adquiere elevada importancia en los pacientes oncológicos es una reducción involuntaria > 5% del peso corporal total, que a menudo se utiliza como predictor clínico de la pre-caquexia y está relacionado con el aumento de morbimortalidad<sup>23</sup>. La pérdida de peso media de manera involuntaria de nuestros pacientes fue de un 6,59 (12,96)%, cumpliendo la mayoría de los casos con criterios de pre-caquexia.

A pesar de la importancia de estos parámetros en la práctica clínica, nuevos métodos recientes de diagnóstico por imagen mediante TC, han mostrado ser una revolución en la evaluación nutricional, por determinar con gran precisión la MM a partir de una única medición en L3 y por ser un factor pronóstico en la evolución de los pacientes con cáncer<sup>7,8</sup>. De hecho, este tipo de medición es considerada como la más fiable según un análisis que comparó los diferentes métodos de diagnóstico de problemas de malnutrición presentes en los pacientes con cáncer de cabeza y cuello<sup>24</sup>. Es por ello que nuestro estudio ha cuantificado por primera vez la prevalencia de la depleción muscular mediante TC a nivel de C3 en pacientes con neoplasias de cabeza y cuello que carecen de una medición en L3. Además, se han recogido parámetros de la fuerza muscular mediante dinamometría, y se han diagnosticado un total de 54,05% de pacientes con sarcopenia. Teniendo en cuenta que según la bibliografía aproximadamente un 50% de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello presenta problemas de desnutrición severa y sarcopenia, nuestro estudio coincide con la experiencia de otros autores en este campo<sup>25</sup>. Este hecho es de gran importancia, debido a que la malnutrición en los pacientes con cáncer de cabeza y cuello ha sido relacionada en diversos artículos científicos con mayor tasa de complicaciones

postoperatorias, peor respuesta al tratamiento con quimioterapia y radioterapia e incluso con mayor tasa de recidiva tumoral<sup>14,24</sup>.

Además, la determinación de la MM como factor independiente, ha adquirido gran importancia en los últimos años en enfermedades oncológicas, debido a que se conoce que su pérdida está directamente relacionada con el aumento de toxicidades de los tratamientos antineoplásicos, interrupción del tratamiento prescrito, disminución de la inmunidad, así como menor calidad de vida y aumento de la morbimortalidad<sup>26,27</sup>. Por otro lado, la pérdida de fuerza muscular o dinapenia conlleva a un aumento de la discapacidad física y, por lo tanto, una peor calidad de vida que afecta al rendimiento funcional de las actividades físicas diarias<sup>9,28</sup>. Nuestro estudio indica que la MM mediada en C3 a través del IME ( $\text{cm}^2/\text{m}^2$ ) estaba disminuida en el 59,46% de la muestra y el 64,86% de los pacientes presentaron dinapenia. Estos datos de nuevo coinciden con experiencias previas de otros autores, concretamente con Wendrich y cols., que indicaron que el 54% de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello evaluados mediante TC a nivel de C3 presentaron baja masa musculoesquelética y el 58% presentaron bajo IME ( $\text{cm}^2/\text{m}^2$ ) medido en L3<sup>13</sup>. Por otro lado, el grupo de Ordan y cols. mostraron la importancia de la medición de la fuerza muscular mediante dinamometría en pacientes oncológicos, que rara vez se lleva a cabo en la práctica clínica y actualmente existen escasos datos sobre la fuerza muscular de pacientes con tumores de cabeza y cuello<sup>17</sup>. Esta segunda parte adquiere gran importancia debido a que la baja fuerza de agarre está fuertemente e inversamente relacionada con el aumento morbimortalidad y empeoramiento de la salud en cualquier tipo de cáncer y las asociaciones son moderadamente más fuertes en los grupos de edad más jóvenes, según un estudio publicado recientemente<sup>29</sup>.

Por otro lado, la presencia de sarcopenia no solo se observa en pacientes que presentan un bajo peso o IMC, sino que también puede estar presente en individuos que padecen tanto sobrepeso como obesidad, siendo nuevamente la TC una técnica totalmente apta para diagnosticar pacientes con un IMC  $> 30 \text{ kg}/\text{m}^2$ , clasificados como pacientes con obesidad sarcopénica<sup>12,30</sup>. Nuestro estudio indica que de todos los pacientes con sarcopenia, un 32,43% presentaron un IMC  $> 25 \text{ kg}/\text{m}^2$ , de los cuales el 5,41% cumplieron criterios de pacientes con obesidad sarcopénica. Teniendo en cuenta que los últimos estudios indican que aquellos pacientes con un IMC elevado y sarcopenia presentan peor pronóstico en comparación con los pacientes que padecen únicamente sarcopenia u obesidad, estos datos ofrecen gran información acerca del pronóstico de nuestros pacientes<sup>31,32</sup>. Además, el TC es una herramienta que puede proporcionarnos información valiosa sobre la acumulación patológica de grasa intramuscular, también llamada

miosteatosi, fuertemente asociada con inflamaci3n sistemática, la disminuci3n de la funcionalidad muscular y la caquexia cancerosa<sup>12</sup>. A mayor grasa infiltrada dentro de los m3sculos, su densidad (HU) disminuirá. Este hecho hace que la densidad muscular tambi3n pueda medirse de acuerdo con las UH de la masa musculoesquel3tica. En cuanto a las caracteristicas de nuestra muestra, la media de la masa grasa intermuscular fue de 6,69 (3,8) cm<sup>2</sup>, y la masa grasa intramuscular de 2,06 (1,11) cm<sup>2</sup>, y pese a que actualmente no existen puntos de corte establecidos para la miosteatosi presente en C3, estos datos nos aportan informaci3n valiosa sobre la calidad de tejido muscular.

Por 3ltimo, nuestro estudio correlacion3 por primera vez el índice musculoesquel3tico medido mediante TC a nivel de C3 con la funcionalidad del m3sculo evaluada mediante la fuerza prensora de la mano, y se ha encontrado una asociaci3n estadisticamente significativa, tanto en la mano fuerte como en la mano d3bil ( $p < 0,005$ ). Esta parte es de gran importancia, ya que, para el diagn3stico de sarcopenia seg3n el actual Consenso Europeo, deben de coexistir una depleci3n de la masa muscular con una menor funcionalidad o rendimiento f3sico<sup>9</sup>. Adem3s, nuestros hallazgos muestran que aquellos pacientes con mayor depleci3n de masa muscular en C3 presentan una menor funcionalidad. En cuanto a la correlaci3n del IME con el per3metro muscular braquial, indicador ampliamente utilizado en la pr3ctica cl3nica hospitalaria habitual, nuestros datos no alcanzan a mostrar la relaci3n del índice m3sculo esquel3tico con el CMB, embargo, si indica cierta tendencia de correlaci3n. Esto posiblemente se deba a la gran variabilidad inter e intra observador en cuanto a la toma de par3metros antropom3tricos, a la alteraci3n de los datos por factores externos como inflamaci3n, edemas o hiperhidrataci3n y una sensibilidad m3s limitada de estos m3todos en comparaci3n con el TC para diagnosticar la malnutrici3n<sup>8,9</sup>.

Nuestro estudio tiene varias limitaciones: por un lado, la delineaci3n de los m3sculos fue realizada manualmente por una sola investigadora, el tama3o muestral es limitado y existe un mayor porcentaje de varones que de mujeres, dado que la prevalencia del c3ncer de cabeza y cuello es mayor en varones. Adem3s, nuestro estudio ha permitido conocer la prevalencia de sarcopenia en los pacientes con c3ncer de cabeza y cuello, pero no establecer una relaci3n causal entre la p3rdida de masa muscular y p3rdida de fuerza. No obstante, pese a que el tama3o de nuestro estudio es limitado, estos hallazgos podr3an ser 3tiles para muchas investigaciones adicionales, especialmente en pacientes que tienen falta de im3genes abdominales como los pacientes con c3ncer de cabeza y cuello.

## CONCLUSIONES

Se ha determinado una prevalencia de sarcopenia en pacientes con cáncer de cabeza y cuello diagnosticada mediante TC a nivel de C3 y dinamometría del 54,05%. Se ha mostrado una correlación estadísticamente significativa entre el IME ( $\text{cm}^2/\text{m}^2$ ) y la fuerza prensora de mano ( $p < 0,001$ ), lo que nos permite decir que aquellos pacientes con mayor depleción de MM presentan menor funcionalidad muscular. Respecto a la circunferencia muscular braquial, no se ha mostrado una correlación positiva con la fuerza muscular. Teniendo en cuenta el uso habitual de la TC para la planificación de cualquier tratamiento con radioterapia, este método debería incorporarse en la práctica clínica de cualquier servicio de Oncología Radioterápica por la prevalencia de la presarcopenia y su gran accesibilidad y utilidad.

## FINANCIACIÓN

Este estudio ha sido posible gracias a la Fundación QUAES mediante el ofrecimiento de una beca de investigación predoctoral.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a David Hervás Marín y a Toni Cañada Martínez del departamento de Data Science, Bioestadística y Bioinformática del Instituto de Investigación Sanitaria La Fe de Valencia.

## CONFLICTO DE INTERESES

JMDC es editor de la Revista Española de Nutrición Humana y Dietética. El resto de los autores expresan que no existen conflictos de interés al redactar el manuscrito.

## REFERENCIAS

- (1) Trignani M, Laus M, Mastronardi V, Leone O, De Rosa M, Campitelli G, et al. Nutritional Management for Patients with Head and Neck Cancer: The Second Step of an Italian Survey: The Opinion of Italian Otolaryngologists. *Otolaryngol (Sunnyvale)*. 2016;6:1-4.
- (2) Furkan Um Duygu H, Dogangun Y. Diagnosis of sarcopenia in head and neck cancer computed tomography: Cervical muscle mass as a strong indicator of sarcopenia. *Clinical and Experimental Otolaryngol*. 2019; 12 (3):317 – 324.
- (3) García - Luna PP, Parejo Campos J, Pereira Cunill JL. Causes and impact of hyponutrition and cachexia in the oncologic patient. *Nutr Hosp*. 2006;21:10-6.
- (4) Fernandez López MT, Sáez Fernández CA, des Sás Prada MT, Alonso Urrutia S, Bardasco Alonso ML, Álvarez Pérez MT, et al. Malnutrition in patients with cancer; four years experience. *Nutr Hosp*. 2013;28:327-821.
- (5) Planas M, Álvarez-Hernández J, León-Sanz M, Celaya – Pérez S, Araujo K, García de Lorenzo A, et al. Prevalence of hospital malnutrition in cancer patients: a sub-analysis of the PREDyCES® study. *Support Care Cancer*. 2016;24:429–435.
- (6) Correira MI, Waitzberg DL. The impact of malnutrition on morbidity, mortality, length of hospital stay and costs evaluated through a multivariate model analysis. *Clin Nutr* 2003;22:235-239.
- (7) Rubbieri G, Mossello E, Di Bari M. Techniques for the diagnosis of sarcopenia. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2014;11:181-184.
- (8) Prado CM, Heymsfield SB. Lean Tissue Imaging: A New Era for Nutritional Assessment and Intervention. *J Parenter Enteral Nutr*. 2014;38:940-953.
- (9) Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48:16-31.
- (10) Aversa Z, Costelli P, Muscaritoli M. Cancer-induced muscle wasting: latest findings in prevention and treatment. *Ther Adv Med Oncol*. 2017;9:369–382.
- (11) Yip C, Dinkel CH, Mahajan A, Siddique M, Cook JR, Goh V. Imaging body composition in cancer patients: visceral obesity, sarcopenia and sarcopenic obesity may impact on clinical outcome. *Insights Imaging*. 2015;6:489-497.
- (12) Mourtzakis M, Prado M.C, Lieffers R.J, Reiman T, McCargar L.J, Baracos V.E, A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computerized tomography images acquired during routine care. *Physiol Nutr Metab* 2008;33:997-1006.

- (13)Wendrich AW, Swartz JE, Bril SI, Wegner I, De Graeffd A, Smid EJ et al. Low skeletal muscle mass is a predictive factor for chemotherapy dose-limiting toxicity in patients with locally advanced head and neck cancer. *Oral Oncol.* 2017;71:26–33.
- (14)Swartz JE, Pothen AJ, Wegner I, Smid EJ, Swart KM, De Bree R et al. Feasibility of using head and neck CT imaging to assess skeletal muscle mass in head and neck cancer patients. *Oral Oncology.* 2016;62:28–33.
- (15) Muresan BT, Sánchez Juan C, Artero A, Hernández Machancoses A, Almendros-Blanco P, Montoro A. Diagnosis of pre-sarcopenia from a single selectional cross at C3 region, using CT scans before radiotherapy. *Nutr Hosp* 2019;36(5):1101-110.
- (16) Villamayor Blanco L, Llimera Rausell G, Jorge Vidal V, González Pérez-Crespo C, Iniesta Navalón C, Mira Sirvent MC, et al. Valoración nutricional al ingreso hospitalario: iniciación al estudio entre distintas metodologías. *Nutr Hosp.* 2006;21:163-72
- (17)Ordan MA, Mazza C, Barbe C, Perrier M, Botsen D, Renard Y, et al. Feasibility of systematic handgrip strength testing in digestive cancer patients treated with chemotherapy: The FIGHTDIGO study. *Cancer.* 2018;124:1501-1506.
- (18) Lauretani F, Russo CR, Bandinelli S, Bartali B, Cavazzini C, Di Iorio A, et al. Age-associated changes in skeletal muscles and their effect on mobility: an operational diagnosis of sarcopenia. *J Appl Physiol (1985).* 2003;95:1851–60.
- (19) Prado CMM, Baracos VE, McCargar LJ, Mourtzakis M, Mulder KE, Reiman T, et al. Body composition as an independent determinant of 5-fluorouracil-based chemotherapy toxicity. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2007;13:3264–8.
- (20) Begini P, Gigante E, Antonelli G, Carbonetti F, Iannicelli E, Anania G, et al. Sarcopenia predicts reduced survival in patients with hepatocellular carcinoma at first diagnosis. *Ann Hepatol.* 2017;16:107-114.
- (21)Sulumb A, García MJ. Sarcopenia, Cachexia and Aging: Diagnosis, Mechanisms and Therapeutic Options. *Gerontology.* 2014; 60:294–305.
- (22)Brown JC, Cespedes Feliciano EM, Caan BJ. The evolution of body composition in oncology - epidemiology, clinical trials, and the future of patient care: facts and numbers. *JCSM.* 2019.
- (23)Iritani S, Imai K, Takai K, Hanai T, Ideta T, Miyazaki T, et al. Skeletal muscle depletion is an independent prognostic factor for hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol.* 2015;50:323-32.
- (24)Martin L, Senesse P, Gioulbasanis I, Antoun S, Bozzetti F, Deans C, et al. Diagnostic criteria for the classification of cancer-associated weight loss. *J Clin Oncol.* 2015;33:90–99.

- (25) Nishikawa D, Hanai N, Suzuki H, Koide Y, Beppu S, Hasegawa Y. The Impact of Skeletal Muscle Depletion on Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2018;80:1-9.
- (26) Orell-Kotikangas H, Österlund P, Mäkitie O, Saarilahti K, Ravasco P, Schwab U, et al. Cachexia at diagnosis is associated with poor survival in head and neck cancer patients. *Acta Otolaryngol.* 2017;137:778-785.
- (27) Rier HN, Jager A, Sleijfer S, Maier AB, Levin MD. The Prevalence and Prognostic Value of Low Muscle Mass in Cancer Patients: A Review of the Literature. *Oncologist.* 2016;21:1396-1409.
- (28) Davis MP, Panikkar R. Sarcopenia associated with chemotherapy and targeted agents for cancer therapy. *Ann Palliat Med.* 2019;8:86-101.
- (29) Celis-Morales CA, Welsh P, Lyall DM, Steell L, Petermann F, Anderson J, et al. Associations of grip strength with cardiovascular, respiratory, and cancer outcomes and all cause mortality: prospective cohort study of half a million UK Biobank participants. *BMJ* 2018;361:1651.
- (30) Wannamethee SG, Atkins JL. Muscle loss and obesity: the health implications of sarcopenia and sarcopenic obesity. *Proc Nutr Soc.* 2015;74:405-412.
- (31) Than BH, Birdsell LA, Marti L, Baracos VE, Fearon KC. Sarcopenia in an Overweight or Obese Patient Is an Adverse Prognostic Factor in Pancreatic Cancer. *Clin Cancer Res.* 2009;15:6973-6979.
- (32) Gonzalez MC, Pastore CA, Orlandi SP, Heymsfield SB. Obesity paradox in cancer: new insights provided by body composition. *Am J Clin Nutr.* 2014;99:999-1005.