

VNIVERSITAT
E VALÈNCIA

FACULTAT DE MEDICINA I ODONTOLOGIA

Departament de Medicina

3139 (RD99/2011)



**DIAGNÓSTICO DE SARCOPENIA Y MEDICIÓN DE LA
COMPOSICIÓN CORPORAL EN PACIENTES CON CÁNCER
MEDIANTE TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA**

TESIS DOCTORAL

Bianca Tabita Muresan

DIRECTORES

José López Torrecilla

Carlos Sánchez Juan

Alegría Montoro Pastor

Valencia, enero 2020

DEPARTAMENT DE MEDICINA
PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA
3139 (RD99/2011)



**DIAGNÓSTICO DE SARCOPENIA Y MEDICIÓN DE LA
COMPOSICIÓN CORPORAL EN PACIENTES CON CÁNCER
MEDIANTE TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA**

TESIS DOCTORAL

Bianca Tabita Muresan

Dirigida por:

Dr. José López Torrecilla

Dr. Carlos Sánchez Juan

Dra. Alegría Montoro Pastor

Valencia, 31 de enero 2020

CERTIFICADO IDONEIDAD



VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA

D. **José López Torrecilla**, Doctor en Medicina por la Universidad de Oviedo, Profesor Asociado del Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universitat de València.

D. **Carlos Sánchez Juan**, Doctor en Medicina por la Universitat de València, Profesor Titular del Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universitat de València.

Dña. **Alegría Montoro Pastor**, Doctora en Biología por la Universitat de València,

CERTIFICAN QUE:

Dña. **Bianca Tabita Muresan**, graduada en Nutrición Humana y Dietética y Máster en Nutrición Personalizada y Comunitaria por la Universitat de València, ha realizado, bajo su dirección el trabajo de investigación titulado: “**Diagnóstico de sarcopenia y medición de la composición corporal en pacientes con cáncer mediante tomografía computarizada**”, para optar al grado de Doctora en Medicina por la Universitat de València, y exponen que reúne los requisitos necesarios para su presentación y lectura.

Y para que así conste, expiden y firman el presente certificado en Valencia, a 31 de enero de 2020.

Fdo:

Dr. José López Torrecilla

Fdo:

Dr. Carlos Sánchez Juan

Fdo:

Dra. Alegría Montoro Pastor

El trabajo se ha llevado a cabo durante 2 años en el Departamento de Oncología Radioterápica ERESA del Hospital General Universitario de Valencia y se plasma en los siguientes artículos:

- **Measurement of body composition in cancer patients using CT planning scan at the third lumbar vertebra**

Nutr Hosp 2019;36(6):1307-1314

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.2435>

- **Diagnosis of pre-sarcopenia from a single selectional crosscut at C3 region, using CT scans before radiotherapy**

Nutr Hosp 2019;36(5):1101-1108

DOI: 10.20960/nh.02422.

- **Estudio transversal de medición de la composición corporal en pacientes con cáncer mediante antropometría y técnicas de imagen médica**

Rev Esp Nutr Hum Diet 2019; 23 (3)

DOI: 10.14306/renhyd.23.3.724

- **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]

Todos los trabajos han estado presentados por la doctoranda como primera autora y no se han utilizado implícita o explícitamente para la realización de ninguna otra tesis doctoral.

"Dicen las estrellas que los fugaces somos nosotros"

Anónimo

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a cada una de las personas que me han acompañado durante la realización de este trabajo, con una especial dedicación y mención:

A mis directores de tesis:

Al **Dr. José López Torrecilla** por aportar excelencia científica y dedicación a este proyecto. Gracias por haber confiado en mí y por todos sus consejos para mejorar este trabajo durante los dos años en su equipo.

Al **Dr. Carlos Sánchez Juan** por su entendimiento, su generosidad y su disponibilidad de ayudarme siempre. Gracias por involucrarme en sus proyectos y dejarme formar parte de su equipo.

A la **Dra. Alegría Montoro Pastor** por aportarme pasión por la investigación y contagiarme su optimismo. Gracias por la orientación profesional, sus consejos y apoyo ofrecido a lo largo de todos estos años.

A la Fundación QUAES y ERESA:

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a la Fundación QUAES y ERESA por la beca ofrecida durante dos años para desarrollar este proyecto y por ayudarme a crecer profesionalmente.

También me gustaría expresar mi agradecimiento a todo el personal sanitario y administrativo del Servicio de Oncología Radioterápica ERESA del Hospital General Universitario de Valencia. Muchas gracias a todos los médicos adjuntos, enfermeros, físicos médicos, técnicos en radioterapia y auxiliares (en especial a la Dra. Ana Hernández Machancoses, al Dr. Enrique Garcia Miragall, a Rafael Íñigo Valdenebro y Ana Núñez Hernández). Gracias por compartir conmigo vuestros conocimientos. He aprendido mucho de vuestro perfeccionismo y profesionalidad.

También al Dr. José Ferrer Rebolleda y María Gordo Partearroyo por la oportunidad ofrecida, así como al servicio de TC ERESA del Hospital General Universitario de Valencia.

Al Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital General Universitario de Valencia:

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a todo el equipo, sobre todo a la Dra. Ana Artero por su orientación en el desarrollo de esta tesis, así como por todos los conocimientos sobre nutrición compartidos conmigo. También a mi compañera Jessica Ruíz por su paciencia y ayuda prestada a lo largo de todos estos años.

Al Departamento de Estadística del Instituto de Investigación Sanitaria La Fe y Fundación del Hospital General Universitario de Valencia:

Gracias a Nieves Prieto y David Hervás por la ayuda ofrecida con la estadística, así como a todos vuestros compañeros de equipo.

A las personas que me han inspirado a lo largo de mi carrera profesional:

Gracias al Dr. José Miguel Soriano del Castillo y a la Dra. Natividad Sebastià por su ayuda ofrecida a lo largo de todos estos años. También a todos los profesionales sanitarios del Servicio de Protección Radiológica y Oncología Radioterápica del Hospital General Universitario La Fe de Valencia. A mis amigas de la Universidad por aparecer en mi vida para quedarse y por hacer que cada día me sienta más orgullosa de la profesión que hemos elegido.

A mi familia:

A mis padres, Marcela y Carlos, por vuestro amor y apoyo incondicional a pesar de las todas las dificultades. Gracias por ser tan luchadores, por transmitirme vuestros valores, ser un ejemplo constante y una fuente de inspiración para mí. A mis tíos Daniel y María por ayudarnos siempre que los hemos necesitado. A Jaime por ser el mejor compañero de vida, por aportarme paz y por estar a mi lado en todos los momentos importantes.

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE GENERAL.....	1
<hr/>	
ÍNDICE DE TABLAS.....	4
<hr/>	
ÍNDICE DE FIGURAS.....	7
<hr/>	
ABREVIATURAS.....	10
<hr/>	
INTRODUCCIÓN.....	13
1. Definición.....	14
2. Epidemiología.....	16
3. Prevalencia de desnutrición en el cáncer.....	17
4. Causas de la desnutrición en el cáncer.....	20
4.1. Causas relacionadas con el tumor.....	26
4.2. Factores relacionados con el paciente (hábitos adquiridos).....	28
4.3. Causas de la desnutrición relacionadas con los tratamientos antineoplásicos.....	28
5. Caquexia cancerosa.....	37
6. Sarcopenia.....	40
7. Obesidad sarcopénica.....	45
8. Consecuencias de la malnutrición en el cáncer.....	47
8.1. Aumento de morbi – mortalidad.....	48
8.2. Disminución del sistema inmune.....	48
8.3. Efectos sobre los tratamientos antineoplásicos administrados.....	49
8.4. Disminución de la calidad de vida.....	53
8.5. Incremento de los costes sanitarios.....	53

8.6.	Aumento de la astenia.....	54
8.7.	Autopercepción de los pacientes y relación entre estado nutricional, alimentación y enfermedad.....	54
9.	Métodos de diagnóstico de la malnutrición.....	55
9.1.	Técnicas clásicas de diagnóstico de la desnutrición: utilidad y limitaciones en la práctica clínica.....	55
9.2.	Aplicación de nuevas tecnologías de diagnóstico por imagen para el estudio de composición corporal y diagnóstico de malnutrición.....	65
10....	Estudio de la composición corporal mediante tomografía computarizada.....	71

HIPÓTESIS.....	78
-----------------------	-----------

OBJETIVOS.....	81
-----------------------	-----------

MATERIAL Y MÉTODOS.....	83
1. Pacientes.....	84
2. Plan de trabajo.....	86
3. Material.....	88
3.1 . Parámetros antropométricos.....	88
3.2 . Parámetros bioquímicos.....	89
3.3 . Análisis de la funcionalidad muscular mediante la fuerza prensora de la mano.....	90
4. Métodos.....	90
4.1. Análisis de la composición corporal mediante TC.....	90
4.1.1. Determinación de la composición corporal en L3 a partir de la TC de RT.....	92

4.1.2. Determinación de la composición corporal en C3 a partir de la TC de RT.....	95
4.1.3. Estimación de la MME en L3 a partir de C3.....	97
4.1.4. Determinación del IME lumbar (cm ² /m ²).....	99
4.1.5. Análisis del perímetro abdominal mediante cortes TC.....	99
4.2. Análisis estadístico.....	100
5. Consideraciones éticas.....	100

RESULTADOS.....101

1. Medición de la composición corporal en pacientes oncológicos mediante la TC de planificación a nivel de la tercera vértebra lumbar.....**103**
 2. Diagnóstico de pre-sarcopenia mediante un único corte en C3 utilizando el TC de planificación de radioterapia.....**108**
 3. Tomografía computarizada a nivel de C3 y dinamometría como técnicas de diagnóstico de la sarcopenia en pacientes con cáncer de cabeza y cuello.....**114**
 4. Estudio de la composición mediante procedimientos actuales y nuevas técnicas de imagen en pacientes oncológicos, antes de iniciar el tratamiento con radioterapia.....**121**
-

DISCUSIÓN.....128

CONCLUSIONES.....147

BIBLIOGRAFÍA.....150

ANEXO.....167

ÍNDICE DE TABLAS

- **Tabla 1:** Promedio del %pp involuntario en 6 meses en función del tipo de tumor.....**18**
- **Tabla 2:** Efecto nutricional según el tipo de cirugía.....**29**
- **Tabla 3:** Riesgo nutricional de los pacientes con cáncer en función de la localización y extensión quirúrgica.....**31**
- **Tabla 4:** Consecuencias nutricionales de la QT.....**32**
- **Tabla 5:** Efecto emético de los citostáticos.....**33**
- **Tabla 6:** Pacientes con mayor riesgo de desnutrición a causa de la QT.....**33**
- **Tabla 7:** Riesgo nutricional durante la RT.....**37**
- **Tabla 8:** Toxicidades metabólico – nutricionales de las terapias biológicas.....**38**
- **Tabla 9:** Diferencias y similitudes entre sarcopenia y caquexia tumoral.....**44**
- **Tabla 10:** Consecuencias del porcentaje de pérdida de peso involuntario en los pacientes con cáncer.....**58**
- **Tabla 11:** Percentil₅₀ de PT y CMB en función de la edad.....**61**
- **Tabla 12:** Parámetros bioquímicos que indican riesgo de desnutrición.....**63**
- **Tabla 13:** Herramientas médicas de diagnóstico por imagen para el estudio de la composición corporal.....**66**
- **Tabla 14:** De la clásica antropometría a los nuevos métodos de diagnóstico por imagen.....**70**
- **Tabla 15:** Puntos de corte para la MM disminuida y miostatosis mediante TC.....**74**
- **Tabla 16:** Características clínicas y demográficas de los pacientes con mediciones mediante TC en L3.....**103**

- **Tabla 17:** Análisis de la composición corporal mediante TC a nivel de L3.....**104**
- **Tabla 18:** Características clínicas y demográficas de los pacientes con mediciones mediante TC en C3 y L3.....**108**
- **Tabla 19:** Determinación la MME a nivel de C3 y L3 mediante TC.....**110**
- **Tabla 20:** Características clínicas y demográficas de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello.....**114**
- **Tabla 21:** Características antropométricas antes de iniciar el tratamiento con RT.....**116**
- **Tabla 22:** Análisis de la composición corporal mediante TC y dinamometría.....**117**
- **Tabla 23:** Regresión lineal en mano fuerte y débil de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello antes de iniciar el tratamiento con RT.....**118**
- **Tabla 24:** Modelo IME (cm²/m²) - CMB (cm).....**120**
- **Tabla 25:** Características clínicas y demográficas de los pacientes con cáncer del aparato digestivo.....**122**
- **Tabla 26:** Parámetros antropométricos antes de iniciar el tratamiento con RT de los pacientes con diferentes neoplasias malignas del aparato digestivo.....**123**
- **Tabla 27:** Parámetros nutricionales de los pacientes con diferentes neoplasias malignas del aparato digestivo antes de iniciar el tratamiento con RT.....**124**
- **Tabla 28:** Perfil lipídico de los pacientes con diferentes neoplasias malignas del aparato digestivo antes de iniciar el tratamiento con RT.....**125**
- **Tabla 29:** Determinación de vitaminas y minerales de los pacientes con diferentes neoplasias malignas del aparato digestivo antes de iniciar el tratamiento con RT.....**125**
- **Tabla 30:** Composición corporal por TC a nivel de L3 en pacientes con cáncer del aparato digestivo, mediante el *software NIH Image J*.....**126**

ÍNDICE DE FIGURAS

- **Figura 1.** Características biológicas del cáncer.....15
- **Figura 2.** Las tres fases de la carcinogenesis.....16
- **Figura 3.** Prevalencia de desnutrición de los pacientes con cáncer.....20
- **Figura 4.** Causas de desnutrición en el paciente oncológico.....24
- **Figura 5.** Alteración del metabolismo de hidratos de carbono en el cáncer.....23
- **Figura 6.** Alteración del metabolismo de lípidos en el cáncer.....33
- **Figura 7.** Alteración del metabolismo de proteínas en el cáncer.....37
- **Figura 8.** Consecuencias de la caquexia en el organismo.....38
- **Figura 9.** Estadios de la caquexia cancerosa.....39
- **Figura 10.** Principales alteraciones nutricionales en el paciente oncológico.....41
- **Figura 11.** Principales factores relacionados con el desarrollo de sarcopenia.....42
- **Figura 12.** Tipos de sarcopenia.....43
- **Figura 13.** Principales complicaciones asociadas a la disminución de la MM en los pacientes con cáncer.....44
- **Figura 14.** Complicaciones asociadas al aumento del TAIM en los pacientes con cáncer.....46
- **Figura 15.** Complicaciones asociadas al aumento del TAV y TAS en los pacientes con cáncer.....47
- **Figura 16.** Consecuencias de la desnutrición en el tratamiento con QT.....51
- **Figura 17.** Consecuencias de la desnutrición y pérdida de peso en el tratamiento con RT.....52

- **Figura 18.** Medición de pliegues y perímetros corporales.....**59**
- **Figura 19.** Medición de la fuerza muscular.....**64**
- **Figura 20.** UH establecidas para los diferentes tejidos mediante TC.....**72**
- **Figura 21.** Diferentes tipos de composición corporal en pacientes con cáncer.....**73**
- **Figura 22.** Ejemplo de composición corporal mediante TC a nivel de L3: determinación de la MM y diferentes tipos de tejido adiposo.....**75**
- **Figura 23.** Correlación entre la MM medida por TC a nivel de la vértebra C3 y L3.....**76**
- **Figura 24.** TC de planificación del tratamiento con radioterapia en tumores de cabeza y cuello.....**91**
- **Figura 25.** TC de planificación del tratamiento con radioterapia en tumores del aparato digestivo.....**91**
- **Figura 26.** Ejemplo de imagen elegida para la determinación de los cortes en L3.....**93**
- **Figura 27.** Determinación de la MME a partir de L3.....**94**
- **Figura 28.** Análisis de la composición corporal en L3 mediante TC.....**95**
- **Figura 29.** Medición de la MME a nivel de C3 mediante TC.....**96**
- **Figura 30.** Análisis del PA mediante cortes TC a nivel de L3.....**99**
- **Figura 31.** Distribución del IME (cm^2/m^2) analizado mediante TC por sexo.....**105**
- **Figura 32.** Prevalencia de miosteatosiis en pacientes oncológicos analizada mediante TC: distribución por sexo.....**106**
- **Figura 33.** Paciente con obesidad visceral, miosteatosiis y baja MM.....**107**
- **Figura 34.** Paciente con obesidad subcutánea, miosteatosiis y baja MM.....**107**

- **Figura 35.** Análisis de la MM en C3 y L3.....111
- **Figura 36.** Análisis del IME en C3 y L3.....112
- **Figura 37.** Paciente sin pre-sarcopenia (A) y paciente con pre-sarcopenia (B) en C3.....115
- **Figura 38.** Análisis a nivel de C3 de la MM y miosteatosis en pacientes con tumores de cabeza y cuello utilizando la TC de planificación del tratamiento de RT.....118
- **Figura 39.** Prevalencia de sarcopenia en pacientes con CyC antes de iniciar el tratamiento con radioterapia.....119
- **Figura 40.** Gráfica de los ajustes de la regresión lineal del IME (cm^2/m^2) con la mano fuerte y la mano débil medida mediante dinamometría (kg).....120
- **Figura 41.** Gráfica ajuste modelo IME – CMB.....121
- **Figura 42.** Cambios en la composición corporal determinada mediante TC en L3 de un paciente con cáncer en 2 tiempos diferentes.....141
- **Figura 43.** Cambios en la composición corporal en un paciente con cáncer determinada mediante TC a nivel de L3 en 4 tiempos diferentes.....142
- **Figura 44.** Determinación de la MM total en un paciente con cáncer analizada mediante la TC de planificación de RT.....143
- **Figura 45.** Determinación del TAIM total en un paciente con cáncer analizado mediante la TC de planificación de RT.....143
- **Figura 46.** Determinación de la MM y del TAIM total en un paciente con cáncer analizada mediante la TC de planificación de RT.....144
- **Figura 47.** Determinación del TAS total en un paciente con cáncer analizado mediante la TC de planificación de RT.....144
- **Figura 48.** Determinación del TAV total en un paciente con cáncer analizado mediante la TC de planificación de RT.....145

ABREVIATURAS

INE: Instituto Nacional de Estadística

OMS: Organización Mundial de la Salud

IMC: índice de masa corporal

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

%PP: Porcentaje de pérdida de peso

QT: Quimioterapia

CyC: Cabeza y cuello

NUPAC: Nutritional Status of Patients with Advanced Cancer

GEB: Gasto energético basal

GET: Gasto energético total

FML: Factor movilizador de lípidos

LPL: Lipoproteinlipasa

TNF: Factor de necrosis tumoral

PIF: Factor inductor de la proteólisis

SNC: Sistema nervioso central

IL: Interleuquinas

MM: Masa muscular

RT: Radioterapia

ERAS: Enhanced Recovery After Surgery

AM: Anticuerpos monoclonales

ITK: Inhibidores de la tirosin – kinasa

mTOR: Diana de rapamicina en células de mamífero

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

MG: Masa grasa

IME: Índice músculoesquelético

MME: Masa muscular esquelética

EGSWOP: Grupo de Trabajo Europeo sobre Sarcopenia en Personas Mayores

TAIM: Tejido adiposo intramuscular

TAV: Tejido adiposo visceral
TAS: Tejido adiposo subcutáneo
5-Fu: 5-Flouracilo
EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer
QLQ: Quality of Life Questionnaire
MST: Malnutritional Screening Tool
NRS-2002: Nutritional Risk Screening
VGS-GP: Valoración Global Subjetiva Generada por el Paciente
UPP: Úlceras por presión
SEEDO: Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad
MLG: Masa libre de grasa
BIA: Bioimpedanciometría
PT: Pliegue tricípital
PA: Perímetro abdominal
HTA: Hipertensión arterial
DL: Dislipemia
CB: Circunferencia braquial
CMB: Circunferencia muscular braquial
PCR: Proteína C reactiva
DEXA: Absorciometría radiológica de doble energía
RMN: Resonancia magnética nuclear
TC: Tomografía computarizada
DMO: Densidad mineral ósea
DM: Densidad muscular
UH: Unidades Hounsfield
L3: Tercera vértebra lumbar
C3: Tercera vértebra cervical
GSD: Deterioro Global de Reisberg
ACV: Accidente cerebrovascular
TNM: Método internacional de clasificación de neoplasias
AJCC: American Joint Committee on Cancer
NIH IMAGE J: National Institutes of Health ImageJ

DS: Desviación estándar

IQ: Intercuartil

CEIC: Comité de Ética e Investigación Clínica

CIE: Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología

SNO: Suplementos nutricionales orales

SENBA: Sociedad Española de Nutrición Básica Adaptada

ESPEN: European Society for Clinical Nutrition and Metabolism

INTRODUCCIÓN

1. Definición

El cáncer se define como un crecimiento anormal e incontrolado de las células de un tejido u órgano, con capacidad de extensión por todo el organismo invadiendo partes adyacentes del cuerpo o propagarse a través del sistema linfático o circulación sanguínea mediante un proceso denominado metástasis (1). En cuanto a las características del cáncer, Hanahan y Weinberg demostraron en el año 2011 que es posible identificar ocho características biológicas comunes que ocurren durante la enfermedad, con el fin de entenderlas y desarrollar nuevas estrategias clínicas para su manejo (2). Las ocho características del cáncer se resumen a continuación y posteriormente se muestran en la **Figura 1**:

1. Independencia de señales de crecimiento
2. Insensibilidad a los estímulos que inhiben el crecimiento
3. Resistencia a la muerte celular
4. Inmortalidad replicativa
5. Inducción de la angiogénesis
6. Capacidad de invasividad y metástasis
7. Reprogramación del metabolismo energético
8. Capacidad de evasión de la respuesta inmune

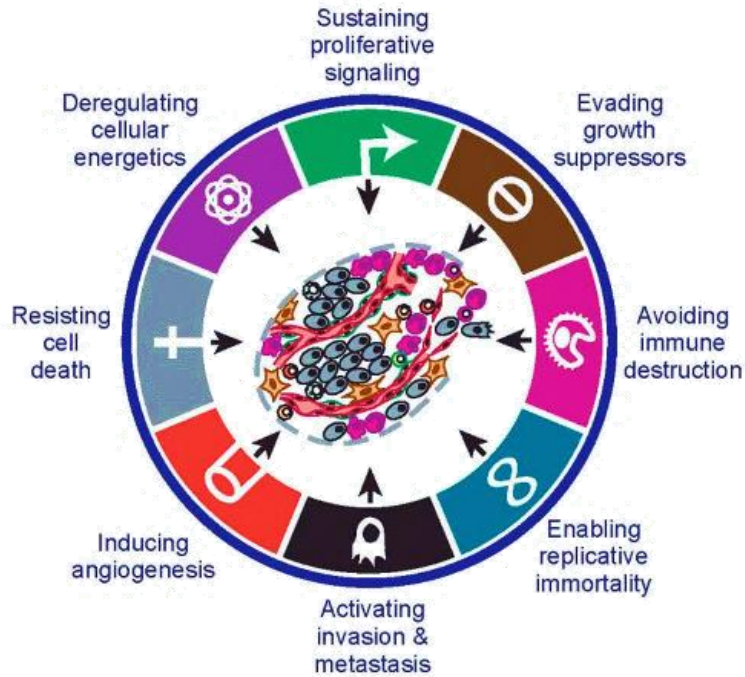


Figura 1. Características biológicas del cáncer. Modificado por Hanahan y Weinberg en 2011.

En el proceso de desarrollo tumoral tiene lugar el proceso de carcinogénesis, que consta de tres fases claramente diferenciadas entre sí, que reciben el nombre de iniciación, promoción y progresión tumoral (3). La iniciación se define como el proceso inicial en el que se inicia una alteración de la célula a nivel del genoma. Esta fase afecta tanto al metabolismo celular, como a la reparación del ADN y la proliferación celular (4). La promoción se caracteriza por ser un proceso largo y reversible de inducción de un tumor a través de un agente promotor (5). Por último, la fase de progresión es un proceso irreversible caracterizado por la inestabilidad cromosómica y mutaciones en oncogenes y genes supresores de tumores, con un crecimiento neoplásico capaz de desarrollar el mecanismo de angiogénesis y establecer metástasis a distancia (4, 6). Las tres características de la carcinogénesis se resumen en la **Figura 2**.

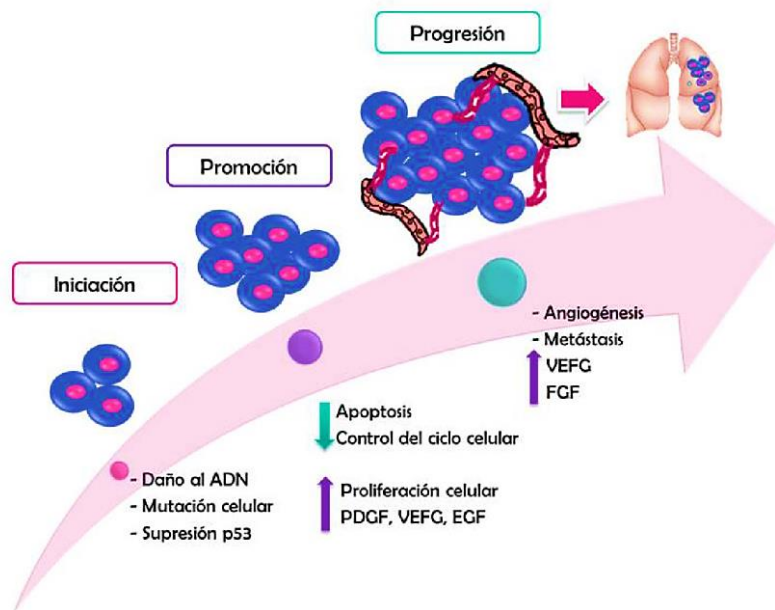


Figura 2. Las tres fases de la carcinogénesis (7). En la iniciación se produce daño en el ADN, durante la promoción se produce la rápida división de las células mutadas y en la progresión las células adquieren habilidad angiogénica y metastásica.

2. Epidemiología

Los datos proporcionados por el Instituto Nacional de Estadística (INE), mantienen las enfermedades cardiovasculares como primera causa de muerte en el mundo, seguido del cáncer y las enfermedades respiratorias (8). El número total de casos estimados en España en el año 2019 es de 277.234, de los que 161.064 afectan a hombres y 116.170 a mujeres, siendo los tumores más frecuentes el cáncer colorrectal, los tumores de próstata, pulmón, mama y vejiga (9).

Una posible causa del aumento del cáncer en España se debe a factores como el aumento del consumo de tabaco y alcohol por parte de la población, la contaminación y los malos hábitos dietéticos, así como la disminución en el consumo de frutas y verduras junto al aumento de

alimentos poco saludables (10, 11). La Organización Mundial de la Salud (OMS), calcula que el 30 – 35% de las muertes por cáncer son debidas a la dieta, en concreto a un elevado índice de masa corporal (IMC), la falta de actividad física, el consumo de tabaco y alcohol y una dieta pobre en alimentos de origen vegetal (12).

Por otro lado, teniendo en cuenta que en los últimos 20 años ha habido un crecimiento de la población con aumento de la esperanza de vida, las cifras del cáncer han aumentado exponencialmente. Las estimaciones poblacionales indican que el número de casos nuevos de cáncer en el mundo probablemente aumente en un 70% en las próximas décadas, con una previsión de llegar a alcanzar aproximadamente 24 millones en el año 2035 (13). Además, la dieta y los hábitos de vida no solo influyen en la prevención del cáncer, sino que también lo hace en gran medida sobre la evolución y progresión de éste (14).

Por último, es importante destacar que afortunadamente, la supervivencia de los pacientes con cáncer está en aumento, situándose en torno al 53% en los próximos cinco años (13). Estos datos reflejan las mejoras en el diagnóstico precoz, las actividades preventivas, así como las mejoras de los tratamientos antineoplásicos administrados.

3. Prevalencia de desnutrición en el cáncer

Tal y como se ha mostrado en el apartado anterior, la relación entre nutrición y cáncer es doble: por un lado, una alimentación inadecuada puede aumentar la incidencia de determinados cánceres y por otro lado

el propio cáncer y sus tratamientos pueden inducir la aparición de malnutrición en el curso de la enfermedad (14, 15).

La desnutrición, desde el punto de vista oncológico, se podría definir como el conjunto de déficits en la composición de diversos compartimentos corporales inducidos por la enfermedad tumoral. Esta situación interfiere con la normal respuesta del paciente frente a la neoplasia, así como con la eficacia de los tratamientos oncológicos, provocando un descenso en la media de supervivencia de los pacientes (15). La incidencia de la desnutrición se sitúa entre el 15 – 40% en el momento del diagnóstico, pudiendo llegar hasta al 80% en casos de enfermedad avanzada y más del 50% de los pacientes pueden presentar desnutrición severa o moderada (16).

Actualmente, son escasos los trabajos que hacen referencia a la prevalencia o incidencia de la malnutrición en la enfermedad neoplásica, a pesar de su elevada frecuencia. Los primeros estudios son los del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), llevados a cabo por Dewys y cols. En el estudio ECOG se evaluaron retrospectivamente el porcentaje de pérdida de peso involuntario (%pp) en más de 3.000 pacientes oncológicos durante los seis meses previos al inicio del tratamiento con quimioterapia (QT), clasificándolos en cuatro grupos: %pp del 1 - 5%, %pp del 5 - 10% y %pp > 10%. Los autores constataron una pérdida ponderal igual o superior al 5% en el 64% de los casos de cáncer gástrico, 54% de los pancreáticos, 28% de los tumores de colon, 36% de los cánceres de pulmón no microcíticos y 34% de los microcíticos (**Tabla 1**) (17).

Por otro lado, se demostró una relación estadísticamente significativa entre el estado nutricional y el estadio tumoral. Una de las limitaciones del estudio fue la no inclusión de pacientes con tumores malignos de cabeza y cuello (CyC).

Tabla 1: %pp involuntario en 6 meses en función del tipo de tumor (17)

Tumor	Nº pacientes	0 %	0-5 %	5-10 %	>10 %
LNH favorable ¹	290	69	14	8	10
Mama	289	64	22	8	6
LMA ²	129	61	27	8	4
Sarcoma	189	60	21	11	7
LNH desfavorable ¹	311	52	20	13	15
Colon	307	46	26	14	14
Próstata	78	44	28	18	10
CMP ³	436	43	23	20	14
CNPM ⁴	590	39	25	21	15
Páncreas	111	17	29	28	26
Gástrico no medible	179	17	21	32	30
Gástrico medible	138	13	20	29	38
Total	3.047	46	22	17	15

¹LNH: linfoma no Hodgkin

²LMA: Leucemia mieloide aguda

³CMP: carcinoma microcítico de pulmón

⁴CNPM: carcinoma no microcítico de pulmón

Otro estudio llevado a cabo en pacientes con cáncer avanzado denominado *Nutritional Status of Patients with Advanced Cancer (NUPAC)*, mostraba un 52% de desnutrición en pacientes con cáncer localmente avanzado o metastático (15,18). La siguiente figura (**Figura 3**), muestra la prevalencia de desnutrición en los pacientes con cáncer y el grado de desnutrición.

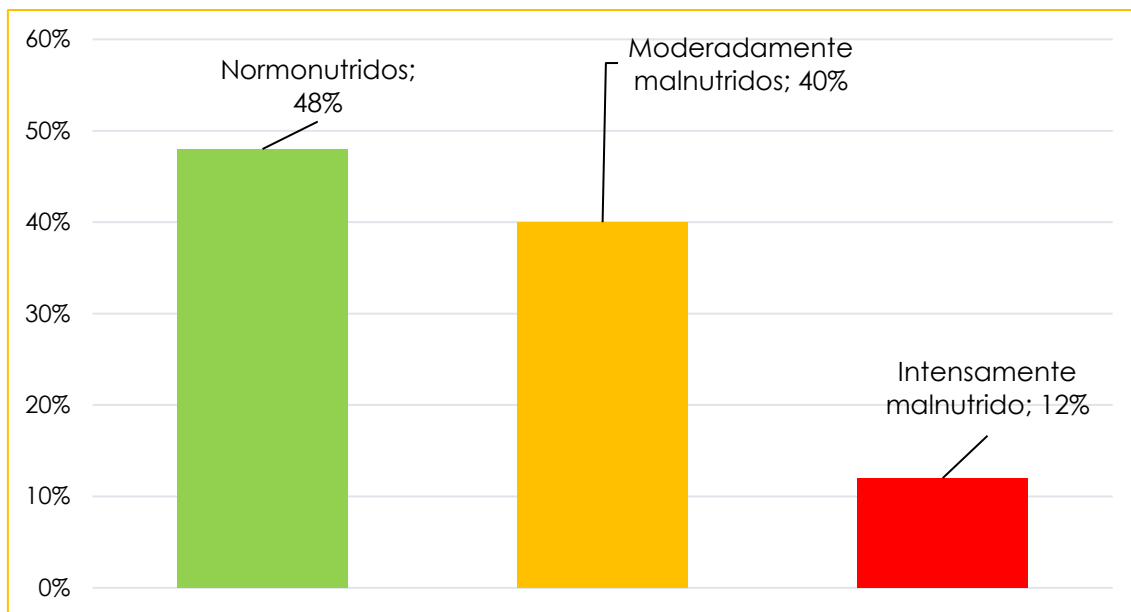


Figura 3. Prevalencia de desnutrición de los pacientes con cáncer (18). La columna verde representa los pacientes normonutridos (48%), la columna amarilla los pacientes moderadamente malnutridos (40%), y la columna roja los pacientes severamente malnutridos (12%). Figura propia elaborada a partir del estudio NUPAC.

Sin embargo, el dato más alarmante expuesto en los resultados preliminares del estudio NUPAC es el gran número de pacientes con cáncer sin diagnóstico nutricional que hoy en día hay en nuestro país. Entre los tumores con mayor riesgo de desnutrición y que constituyen un problema de primera magnitud según indican varios estudios, se encuentran los tumores de esófago, estómago y laringe (19).

4. Causas de la desnutrición en el cáncer

El origen de la desnutrición y posterior síndrome de la anorexia – caquexia en pacientes con cáncer es multifactorial, y las causas frecuentemente se encuentran asociadas entre sí y con efecto aditivo (**Figura 4**).

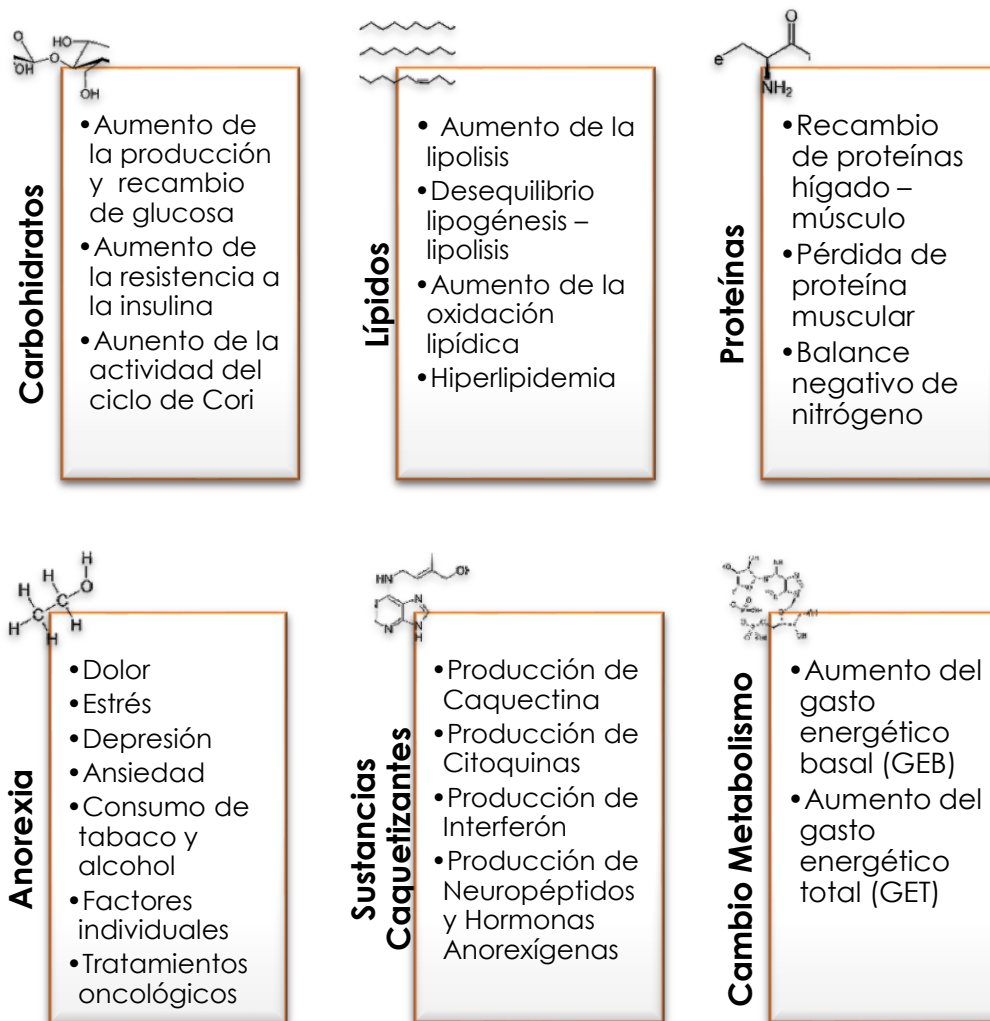


Figura 4. Causas de desnutrición en el paciente oncológico (20). Figura propia adaptada de Marín Caro M y cols.

4.1. Causas relacionadas con el tumor

Entre las causas relacionadas con el tumor que repercuten negativamente en el estado nutricional del paciente se encuentran: alteraciones mecánicas o funcionales del organismo, alteraciones metabólicas de los diferentes nutrientes, secreción de sustancias caquetizantes por parte del tumor y la hiporexia o anorexia (21).

a) Alteraciones mecánicas y funcionales del organismo

Las alteraciones mecánicas o funcionales del organismo, sobre todo a nivel de cabeza y cuello, tórax y aparato digestivo producen:

- Obstrucción mecánica alta que impide el paso del bolo alimenticio (tumores de cabeza, cuello y esófago).
- Alteraciones anatómicas a nivel gástrico: originan intolerancia alimentaria (náuseas y vómitos).
- Obstrucción mecánica de tramos bajos del aparato digestivo: originan obstrucción intestinal.
- Lesiones mucosas originadas por el tumor: impiden la alimentación (hemorragias digestivas, úlceras, fístulas).
- Alteración en la absorción de los nutrientes: invasión tumoral de la mucosa del intestino delgado.
- Alteraciones de órganos que intervienen en la digestión de alimentos: sobre todo a nivel de páncreas o vesícula biliar.
- Carcinomatosis peritoneal: producen intolerancia alimentaria (náuseas y vómitos), así como estreñimiento.

b) Alteraciones metabólicas de los nutrientes

Las alteraciones metabólicas son debidas a que en el enfermo con cáncer suele existir, en general, un aumento del catabolismo. Los factores que hacen que aumente el catabolismo son debidos a que existe una alteración en el metabolismo de los hidratos de carbono, lípidos y proteínas.

- **Alteración del metabolismo de los hidratos de carbono:** En las células tumorales existe un aumento de la glucólisis anaeróbica, ya que la glucosa es el sustrato preferente del que los tumores dependen energéticamente. Como consecuencia se produce

una mayor producción de lactato, el cual va a ser utilizado por el hígado para volver a formar glucosa (aumentando la gluconeogénesis a nivel hepático a través del ciclo de Cori y ciclo de alanina- glucosa), procesos que requiere un alto consumo energético y favorecen el proceso de caquexia cancerosa (22). Además, en el organismo aparece resistencia a la insulina como consecuencia del proceso oncológico y se produce disminución del metabolismo de glucosa a nivel muscular, tal y como se muestra en la **Figura 5** (22, 24).

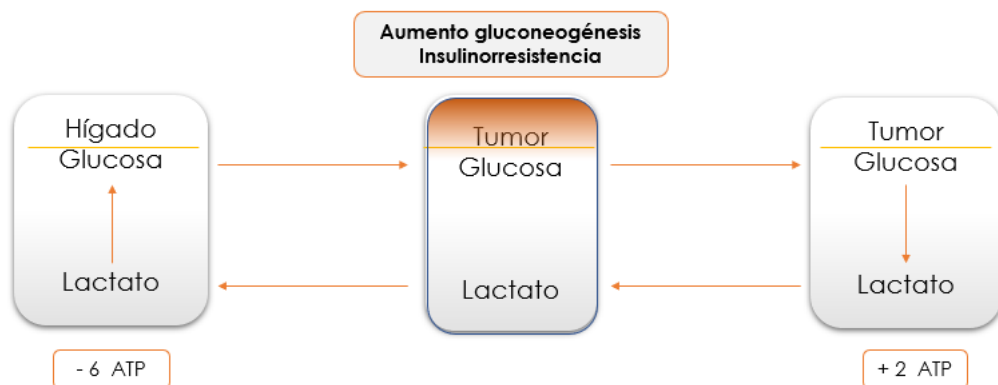


Figura 5. Alteración del metabolismo de hidratos de carbono en el cáncer.
Elaboración propia

- **Alteración del metabolismo de los lípidos:** Los lípidos también se emplean para cubrir las necesidades energéticas del tumor, para su propio aporte de ácidos grasos esenciales. La célula neoplásica aumenta el factor movilizador de lípidos (FML) en el organismo. Como consecuencia, hay un aumento del gasto energético con un aumento de la lipólisis, responsable del aumento de la pérdida de grasa en pacientes con cáncer. Como consecuencia, se observan en sangre elevados niveles de ácidos grasos libres y glicerol. Además, existe un descenso de la actividad del enzima lipoproteinlipasa (LPL) en el tejido adiposo blanco, encargada de

liberar glicerol y ácidos grasos a través de triglicéridos, que se encuentra inhibida por la caquectina y factor de necrosis tumoral (TNF). En la **Figura 6** se detalla el metabolismo de los lípidos en los pacientes con cáncer (22, 23).

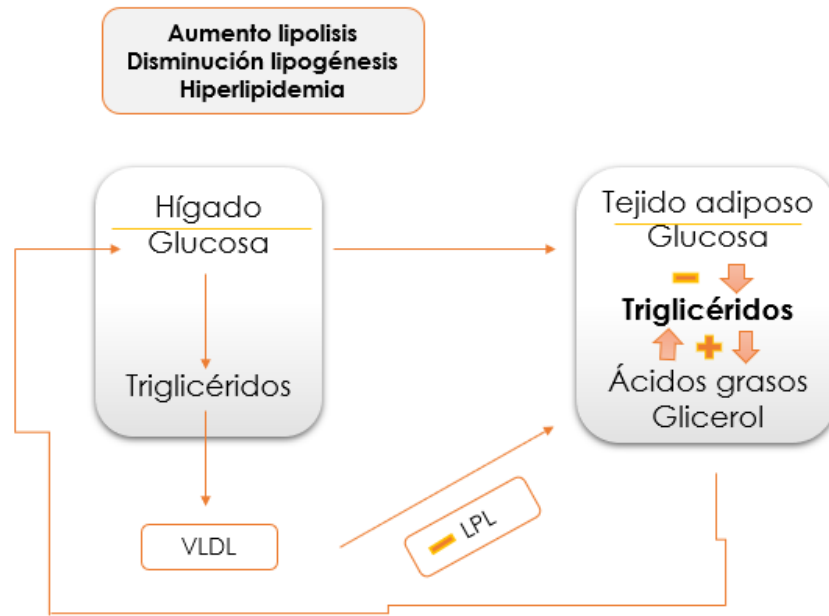


Figura 6. Alteración del metabolismo de lípidos en el cáncer. Elaboración propia. VLDL: Lipoproteínas de muy baja densidad

- **Alteración del metabolismo de las proteínas:** Al disminuir los niveles de glucógeno hepático y la conversión de aminoácidos en glucosa mediante el ciclo alanina – glucosa, las proteínas del musculo esquelético se convierten en fuente de energía en el paciente oncológico. Como consecuencia, el catabolismo proteico supera la síntesis proteica, lo que produce depleción de proteínas musculares y viscerales. Además, existe una implicación del factor inductor de la proteólisis (PIF) por parte del tumor y a nivel muscular se produce degradación de la desmina (proteína con soporte estructural de las células musculares). También aumenta la degradación de aminoácidos de cadena ramificada.

En la **Figura 7** se muestra cómo se altera el metabolismo de proteínas en pacientes con cáncer (22, 23).

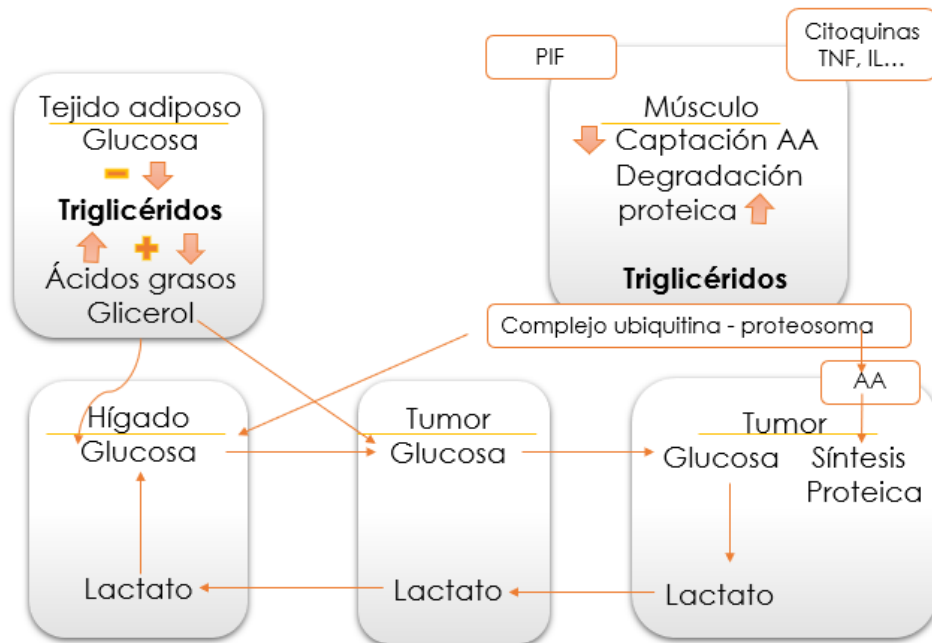


Figura 7. Alteración del metabolismo de proteínas en el cáncer. Elaboración propia.

- **Alteración del metabolismo de minerales:** Determinados tumores como el cáncer de pulmón, mama, mieloma, cabeza y cuello, linfoma, leucemia, cáncer renal y gástrico pueden provocar hipercalcemia debido a la sobreproducción de la parathormona por parte del tumor, pudiendo llegar a producir alteraciones metabólicas graves que aumentan el riesgo de desnutrición (25). Por otro lado, puede existir un aumento del sodio orgánico total en determinados tumores como pulmón, sistema nervioso central (SNC), nasofaringe, duodeno, páncreas y próstata debido a diferentes causas, originando hipernatremia (26).

Como consecuencia de estas cuatro alteraciones a nivel metabólico, existe un aumento del gasto energético basal que se empeora con el déficit de ingesta de alimentos de los pacientes oncológicos (25).

c) Secreción de sustancias caquetizantes (citoquinas) y otros mediadores bioquímicos por parte del tumor

Otra de las causas que influye negativamente en la pérdida de peso en los pacientes con cáncer es el papel que juegan determinadas citoquinas, como TNF, interleuquinas (IL) e interferón; y otros mediadores bioquímicos, que adquieren especial interés debido a que modulan el balance entre anorexia y apetito en el organismo (27):

- **Secreción de caquectina y TNF:** La liberación de estas sustancias (ej. TNF- α), provoca la inhibición de la LPL, que guarda estrecha relación directa con la caquexia cancerosa.
- **Secreción de IL:** El aumento de niveles séricos tanto de IL – 1 como de IL – 6 podrían estar relacionados con la caquexia tumoral.
- **Secreción de interferón:** El interferón gamma parece ser un importante mediador de la caquexia tumoral, ya que actúa junto al TNF disminuyendo la lipogénesis por medio de la inhibición de la LPL.

En los pacientes con cáncer, existe un desequilibrio a favor de la producción de sustancias anorexígenas que provocan la pérdida de peso con disminución tanto de la masa grasa como de la masa muscular (21 – 23). Esto es debido a que el tumor genera elevada cantidad de citoquinas tales como la caquectina, de interleuquinas, como la IL-1 , IL – 6 o interferón (27).

Otros factores con efecto caquetizantes o sustancias que provocan anorexia en pacientes con cáncer son la serotonina (neurotransmisor) o el neuropéptido bombesina (28). Como resultado, a pesar del aporte de nutrientes elementales y calorías, no se logra estimular la síntesis de proteínas de forma relevante; de ahí que la pérdida de peso vaya unida a una importante disminución de masa muscular (MM). Además, existen otros mediadores bioquímicos que adquieren un papel importante en la pérdida de peso de los pacientes con cáncer como el glucagón, la insulina, o la leptina que condicionan un desequilibrio en el balance entre los estímulos orexígenos (estímulos que aumentan el apetito) y anorexígenos (estímulos que disminuyen el apetito) de las personas con cáncer (29). Por último, una de las principales sustancias implicadas en el síndrome anorexia – caquexia, tal y como se ha explicado anteriormente, es el determinado PIF, que aumenta la degradación de proteínas musculares a través de la activación del sistema ubiquitina – proteosoma intracitoplasmático y el FML, que favorece la lipólisis y aumenta el gasto energético basal de los pacientes con cáncer (21, 22).

d) Anorexia y falta de apetito

Por último, el origen de la anorexia y la falta de apetito es multifactorial, y se debe a (21 - 29):

- La presencia de saciedad precoz
- El trastorno ansioso – depresivo originado por el diagnóstico
- La presencia de dolor
- Alteraciones del gusto (hipogeusia, ageusia, disgeusia) y del olfato
- Disfagia a alimentos sólidos y/o líquidos
- Presencia de náuseas, vómitos, distensión abdominal
- Presencia de estreñimiento o diarrea
- Diferentes problemas de malabsorción intestinal y disminución de los niveles de nutrientes esenciales (ej. zinc)

- Como causa de la hipoxia causada por el tumor
- Presencia de citoquinas proinflamatorias, lactato, etc.

4.2. Factores relacionados con el paciente (hábitos adquiridos)

Determinados hábitos adquiridos como el hábito tabáquico y el consumo excesivo de alcohol provocan una disminución notable del apetito. El alcohol interfiere con la absorción de algunos nutrientes esenciales (como el ácido fólico, la vitamina B12, el magnesio o el zinc) y el tabaco inhibe el apetito e influye negativamente en la pérdida de masa muscular (29, 30). Además, el sedentarismo hace que la masa muscular esté disminuida. El abandono de la limpieza dental provocando gingivitis, caries y la pérdida de piezas dentales dificulta la alimentación. Es especialmente importante la corrección de las alteraciones bucodentales si el paciente va a recibir radioterapia (RT) en los tumores de CyC, por el grave peligro que puede producir la manipulación dental, después de los tratamientos con radioterapia en la cavidad oral.

4.3. Causas de la desnutrición relacionadas con los tratamientos antineoplásicos

El efecto de la **cirugía** sobre el estado nutricional está relacionado con el grado de agresión de la técnica, la localización del tumor, el periodo de ayuno postoperatorio, las complicaciones y las secuelas a largo plazo (31). Esta técnica dificulta la alimentación durante el periodo postoperatorio por el dolor, anorexia, astenia e íleo paralítico inducidos por la anestesia, analgesia y la propia técnica (32). A todas las consecuencias negativas sobre la limitación de la ingesta que producen las cirugías, hay que añadir el incremento de las necesidades de energía y proteínas por el aumento del estrés metabólico y el aumento de las

demandas por la cicatrización de los tejidos (31). Este incremento de las necesidades de energía y proteínas por parte del organismo y el estado nutricional preoperatorio de los pacientes influye en la tolerancia a la cirugía y en su posterior recuperación.

Por otro lado, la cirugía curativa oncológica suele ser altamente agresiva para el organismo, lo que conlleva a la activación de determinadas vías metabólicas por aumento del estrés (con activación del cortisol, adrenalina, etc.), que inducen un aumento del GET y una situación catabólica que causa problemas metabólicos (33). Además, el hecho de realizarse sobre un paciente con malnutrición previa, determina una peor evolución y aumenta la posibilidad de complicaciones postoperatorias (31). Este problema se agrava con las situaciones de postoperatorio ya que cursan con resecciones digestivas y dietas de transición incompletas desde el punto de vista nutricional.

En la siguiente tabla (**Tabla 2**), se recogen los efectos secundarios más comunes dependiendo de la zona donde se realiza.

Tabla 2: Efecto nutricional según el tipo de cirugía (32)

Tipo de cirugía	Efecto Metabólico
Cabeza y cuello	- Alteración de la masticación y deglución, sequedad de boca, xerostomía, disfagia, odinofagia, broncoaspiración
Esofágica	- Alteración de la deglución, reflujo, saciedad precoz
Gástrica	- Saciedad precoz, éxtasis gástrico, síndrome de Dumping, malabsorción de vitaminas B12, D, Fe, Ca, intolerancia a la lactosa
Resección de intestino delgado	- Diarrea, alteraciones hidrolíticas, malabsorción, intolerancia a la lactosa
Colorrectal	- Diarrea, alteraciones hidroelectrolíticas, malabsorción de vitaminas B12, Mg, Ca, Na, K.
Pancreática	- Malabsorción de grasas, vitaminas liposolubles y B12, Ca, Fe, Zn. Hiperglucemia

Hepática	-	Hiper glucemia, hiperlipemia, encefalopatía hepática. Déficit de vitaminas liposolubles, ácido fólico, Mg y Zn.
Vesícula y vías biliares	-	Gastroparesia y malabsorción de grasas, déficit de vitaminas liposolubles y B12, Ca, Fe, Zn. Alteraciones hidroelectrolíticas

En la tabla destaca que las afectaciones nutricionales son más altas cuando se trata de una cirugía mayor y sobre todo si la cirugía se ejerce en los tumores de CyC y aparato digestivo (tanto superior como inferior). Por ejemplo, en las cirugías de CyC se producen importantes limitaciones en la ingesta oral. En las cirugías de esófago, además de la limitación de la ingesta oral se suma también la presencia de estasis gástrica y malabsorción. Por otro lado, las intervenciones sobre los tumores gástricos producen malabsorción grasa y proteica, así como limitación en la absorción de vitamina B12 por disminución de factor intrínseco, Dumping, así como sensación precoz de saciedad. Estos efectos son muy parecidos a los que se producen tras la cirugía pancreática, a lo que hay que añadir diarrea y Diabetes Mellitus. La intervención terapéutica quirúrgica sobre intestino delgado y grueso produce malabsorción grasa y proteica, déficit mineral y vitamínico, diarrea y pérdida excesiva de fluidos y electrolitos.

El tratamiento dietético – nutricional y la inclusión de los pacientes dentro del programa *Enhanced Recovery After Surgery (ERAS)*, así como la introducción de la nutrición enteral de manera precoz y un seguimiento intensivo postoperatorio, son fundamentales en el paciente oncológico para prevenir la desnutrición (31, 34).

Pero, no todos los pacientes con cáncer son afectados de la misma manera. Dewysy cols. observaron que el tipo de tumor tiene relación directa con la incidencia de pérdida de peso y supervivencia,

presentándose con más frecuencia en el cáncer de pulmón, de cabeza y cuello, de próstata, de estómago y de páncreas (**Tabla 3**) (35). El estudio indica que las causas de desnutrición más graves relacionadas con la cirugía son: el hipercatabolismo ocasionado por la cirugía con un aumento del GEB y GET, el ayuno prolongado pre y postquirúrgico, el íleo prolongado, las fístulas, el síndrome de malabsorción, la atonía gástrica y la obstrucción intestinal.

Tabla 3: Riesgo nutricional de los pacientes con cáncer en función de la localización y extensión quirúrgica (35)

Cirugía	Estado nutricional de base	Agresión quirúrgica	Periodo de ayuno	Incidencia de complicaciones	Riesgo nutricional
CyC	Malo	Alta	9/10 días	Alta	C +++ P
Esófago	Malo (+)	Muy alta	9/10 días	Alta	C +++ P
Gástrico	Malo	Alta	9/10 días	Media	C +++ P
Intestino delgado	Malo	Media	días - meses	Media	C +++ P
Colon	Normal	Media	3/4 días	Baja	C + P
Páncreas	Malo	Alta	9/10 días	Alta	C +++ P

Alto riesgo: +++ Riesgo medio: ++ Riesgo bajo: +
C: Curativo; P: Paliativo

Debido a todas las complicaciones que presenta la cirugía mostradas anteriormente, se recomienda determinar el riesgo nutricional de todos los pacientes con cáncer sometidos a cirugía, para instaurar un soporte nutricional adecuado y personalizado desde el inicio y de manera precoz.

Los efectos secundarios de la **quimioterapia** también suponen un factor de riesgo nutricional ya que, al ser un tratamiento sistémico, los efectos secundarios alteran sobre todo las células de rápida proliferación, como las de la mucosa digestiva y las sanguíneas, provocando: mucositis, diarrea, xerostomía, malabsorción, esofagitis, estomatitis y enteritis con ulceraciones y hemorragias, etc. Otros efectos secundarios de la QT son: alteraciones del gusto y del olfato (disminución del sabor de los alimentos y percepción alterada con sabor metálico y disminución del umbral para los sabores amargos y salados, y aumento del umbral para los sabores dulces, que inducen sensación nauseosa en presencia de comida), náuseas y vómitos (agudos, retardados y anticipatorios), estreñimiento y diarrea entre otros (36, 37). En la siguiente tabla (**Tabla 4**), se recogen únicamente los efectos nutricionales secundarios más comunes de la QT, así como la aparición de determinadas patologías que tienen consecuencias negativas sobre el estado nutricional, clasificados según el momento de aparición tras la administración del fármaco.

Tabla 4: Consecuencias nutricionales de la QT

Toxicidad Inmediata (horas – días)	Toxicidad Precoz (días – semanas)	Toxicidad Retardada (semanas – meses)	Toxicidad Tardía (meses – años)
Náuseas	Leucopenia	Fibrosis pulmonar	Leucemia aguda
Vómitos	Anemia	Neuropatía periférica	Linfoma
Hipo/hipertensión	Neutropenia	Cadiotoxicidad	Encefalopatía
Nefrotoxicidad	Trombopenia	Daño hepatocelular	Carcinogénesis
Astenia	Mucositis / Aftas	Ataxia cerebelosa	Menopausia
Anorexia	Malabsorción de nutrientes	Anemia	precoz
	Diarrea/Estreñimiento		Fibrosis hepática
	Íleo paralítico		Osteoporosis
	Hiper glucemia		
	Xerostomía		
	Disgeusia/Ageusia		

Fuente: *Elaboración propia*

Teniendo en cuenta que las náuseas y vómitos son los efectos secundarios que más deterioran la capacidad de alimentación y aumentan el riesgo de desnutrición, a continuación, en la **Tabla 5**, también se muestra la capacidad emética de los fármacos citostáticos, con elevadas repercusiones negativas sobre la alimentación de los pacientes con cáncer en los casos más altos.

Tabla 5: Efecto emético de los citostáticos (32)

% Émesis	Fármacos
>90 %	- Cisplatino dacarbacina, actinomicina – D, mostaza nitrogenada
>30%	- Adriamicina, arabinósido de citosina, carboplatino, camustina, ciclofosfamida, daunoblastina, eppirubicina, idarrubicina, ifosfamida, lomustina
>10%	- Docetaxel, etopósido, gemcitabina, irinotecán, mitomicina, mitoxatrone, paclitaxel, topotecán
<10%	- Bleomicina, clorambucil, hidroxiurea, malfalán (a dosis bajas), metrotexate, derivados de la vinca

Por otro lado, los pacientes con mayor riesgo nutricional son los que van a ser sometidos a trasplante de médula ósea o que van a recibir tratamiento radio-quimioterápico concomitante por cánceres de cabeza y cuello o de esófago, tal y como se muestra en la **Tabla 6**.

Tabla 6: Pacientes con mayor riesgo de desnutrición a causa de la QT (38)

Riesgo de desnutrición según el tratamiento con quimioterapia
Grupo de alto riesgo:
- Pacientes que van a ser sometidos a trasplante de médula ósea.
- Pacientes que van a recibir tratamiento radio-quimioterápico concomitante por cánceres de cabeza y cuello o de esófago.
Grupo de riesgo medio:
- Pacientes tratados con altas dosis de cisplatino (>80 mg/m ² cada 3 semanas)
- Pacientes que reciben tratamiento con atraciclinas: 5-fluorouracilo en infusión continua, irinotecán, docetaxel.

- Pacientes tratados con ifosfamida, ciclofosfamida, dacarbacina, fluoropirimidinas orales (UMF, capecitabina), carboplatino, paclitaxel, mitoxantrone, algunos agentes antidiaria (algún inhibidor de tirosina quinasa), etc.

Grupo de riesgo bajo:

- Pacientes que reciben derivados de la vinca, metotrexato a dosis bajas, 5-fluorouracilo en bolo, utefos, melfalán, clorambucil y nuevos agentes antidiaria (anticuerpos monoclonales).

Los efectos secundarios de la **radioterapia** dependen de la localización, de la extensión y de la dosis total administrada y su fraccionamiento. Suelen aparecer a los 10-15 días del inicio del tratamiento y la máxima intensidad se produce cuando se ha alcanzado los 2/3 de la dosis total. Desaparecen a las 2-4 semanas de la finalización del tratamiento, aunque algunos síntomas como las alteraciones del gusto y el olfato o la disminución de la salivación pueden tardar meses en desaparecer, e incluso mantenerse indefinidamente (37). En caso de que los efectos secundarios de la radioterapia perduren a partir de los 90 días postratamiento se habla de toxicidad crónica (toxicidad tardía).

Los efectos agudos más importantes desde el punto nutricional se producen cuando se irradia cabeza y cuello, y en el área esófago, abdominal y tórax. Las consecuencias de la radioterapia en los tumores de cabeza y cuello y esófago son odinofagia, xerostomía, aftas bucales, mucositis, alteraciones dentarias y propensión a micosis. A lo largo plazo, la desnutrición puede aumentar por la disminución del apetito por ageusia y xerostomía prolongadas, y también debido a la fibrosis y estenosis local que ocasiona disfagia. La radioterapia abdominal y pélvica se asocia a cuadros de diarrea, malabsorción de vitaminas y minerales, síndrome de dumping, reflujo y regurgitación, así como obstrucción o suboclusión intestinal. La radioterapia torácica produce

vómitos, astenia, fibrosis y estenosis esofágica que dificultan la alimentación (39).

En casos de iniciar un tratamiento con radioterapia que supone un riesgo nutricional importante (**Tabla 7**), los pacientes deberían ser evaluados previamente para establecer el soporte nutricional adecuado adaptado a las características del tratamiento.

Tabla 7: Riesgo nutricional durante la RT (32)

Localización del tumor	Riesgo nutricional
<ul style="list-style-type: none"> - Tratamiento radioterápico con quimioterapia concomitante por tumores de cabeza y cuello y de esófago - Tumores digestivos 	Alto
<ul style="list-style-type: none"> - Tratamiento radio-quimioterápico concomitante por cánceres de pulmón - Tumores del SNC - Tumores renales, ováricos de órganos genitales y del tracto urinario 	Medio
<ul style="list-style-type: none"> - Tumores de mama - Sarcomas óseos y musculares - Tumores de próstata - Tumores cutáneos 	Bajo

Por último, las **nuevas terapias biológicas** constituyen una incorporación relativamente reciente al tratamiento del paciente con cáncer, siendo las más utilizadas: citoquinas, anticuerpos monoclonales (AM), inhibidores de la tirosin – kinasa (ITK) y de la diana de rapamicina en células de mamífero (mTOR) y recientemente nuevos fármacos de la inmunoterapia. La incorporación de estas nuevas terapias dirigidas ha mejorado los efectos adversos con relación a los que producen la clásica QT por ser un grupo de medicamentos con acción más dirigida, no obstante, también

actúan sobre el aparato digestivo, sistema endocrino, sistema nervioso central y sistema inmune provocando alteraciones nutricionales (40).

Los efectos secundarios más frecuentes de los tratamientos no citostáticos son la anorexia, las náuseas, la pérdida de peso involuntaria, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, vómitos, estomatitis, perforación intestinal, pancreatitis o hemorragia rectal y alteraciones electrolíticas entre otros (**Tabla 8**) (41).

Tabla 8: Toxicidades metabólico – nutricionales de las terapias biológicas

Fármacos	Efectos Nutricionales	Efectos Metabólicos
Citoquinas	Anorexia, náuseas, pérdida de peso, diarrea, dolor abdominal, disfagia, dispepsia	Hiperglucemia, hiperpotasemia, hipo/hipercalcemia, deshidratación
AM (cetuximab, panitumumab...)	Anorexia, náuseas, pérdida de peso, diarrea, vómitos, estreñimiento, dolor abdominal, disfagia, estomatitis, dispepsia, perforación intestinal, reflujo, pancreatitis, hemorragia rectal,	Hiperglucemia, hipocalcemia, hipofosfatemia, hipomagnesemia, hipopotasemia, hipotiroidismo, IR ¹ , deshidratación, edemas, proteinuria, aumento LDH ²
ITK	Anorexia, náuseas, pérdida de peso, diarrea, vómitos, mucositis, colitis, gastritis, hemorragia gastro – intestinal, dispepsia, perforación intestinal, xerostomía, glosodinia, aftas bucales, disfagia, flatulencia, distensión abdominal, fístulas, pancreatitis	Hiperglucemia, hiperuricemia, hipercolesterolemia, hipertensión arterial, hipertrigliceridemia, hipocalcemia, hiponatremia, hipofosfatemia, hipomagnesemia, hipotiroidismo, deshidratación, sarcopenia, proteinuria, ascitis, edemas, IR ¹
Inmunoterapia “inmuno check – point inhibitors” (nivolumab,	Astenia, anorexia, pérdida de peso, diarrea, náuseas, estomatitis, dolor abdominal	Hiperglucemia, hiperpotasemia, hiper/hipotiroidismo, hipocalcemia, hiponatremia,

Ipilimumab, pembrolizumab...)	hipofisitis, acidosis metabólica, insuficiencia suprarrenal
----------------------------------	--

¹IR: Insuficiencia renal

²LDH: Lactato deshidrogenasa

Fuente: Elaboración propia.

5. Caquexia cancerosa

La expresión máxima de malnutrición es la caquexia tumoral (**Figura 8**), la cual es responsable directa o indirectamente de la muerte de un tercio de los pacientes con cáncer (27, 42). La caquexia puede presentarse antes de que se manifieste la pérdida de peso y es el segundo diagnóstico más común en pacientes con cáncer, presentándose en más de la mitad de los casos (43). Es consecuencia de la disminución en la ingesta de alimentos asociada a un incremento, en general, del gasto energético y a una serie de alteraciones metabólicas mediadas por el propio tumor (21, 22). Determinadas hormonas, los factores específicos tumorales y otros factores como las citoquinas también están implicados en la caquexia (28, 44, 45). Aunque el término caquexia se usa clásicamente en el cáncer, también es posible que exista en enfermedades como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad cardíaca, enfermedad renal crónica o pacientes inmunodeprimidos.

Este complejo síndrome se caracteriza por debilidad y pérdida marcada y progresiva de peso corporal a nivel de masa grasa (MG) y MM tanto esquelética como cardíaca; anorexia y saciedad precoz; afectación rápida del estado general (rostro emaciado, piel pálida, rugosa, sin elasticidad, pérdida del vello); alteraciones metabólicas, anemia, edemas, déficit vitaminas, alteraciones hidroelectrolíticas y déficit

inmunológico, lo que da lugar a mayor tendencia a infecciones (46). Además, a menudo se acompaña de inflamación y resistencia a la insulina y aumento del catabolismo proteico (42, 46).

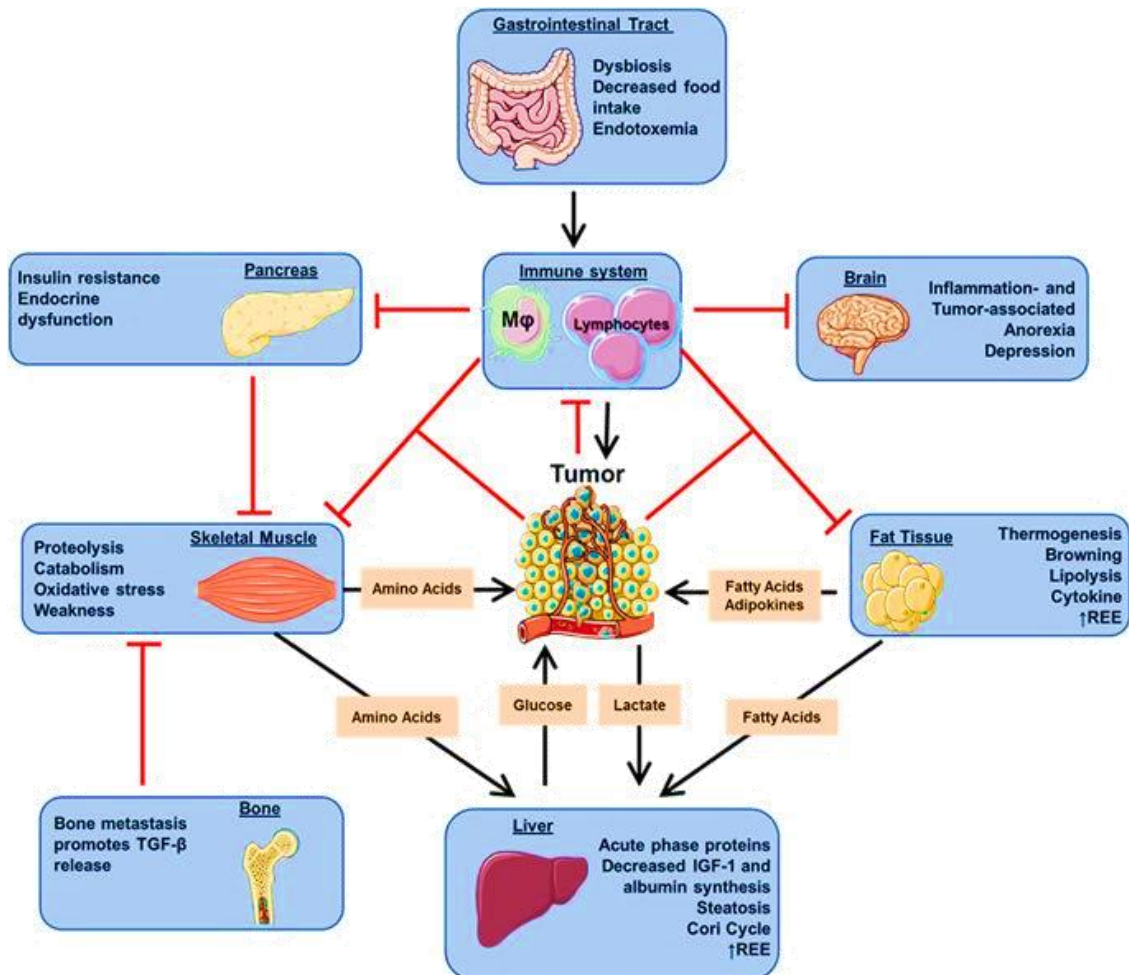


Figura 8. Consecuencias de la caquexia en el organismo (44). La caquexia cancerosa es debida a las alteraciones metabólicas producidas por el tumor, que cursan con un aumento de la lipólisis (favorecida por una disminución de la actividad de LPL), un aumento en el recambio proteico tisular, y una incrementada utilización hepática del lactato por el tumor. Como consecuencia, el metabolismo del paciente con cancer puede experimentar importantes alteraciones, con aumento de inflamación, desgaste tisular que afecta particularmente al músculo esquelético y al tejido adiposo, un balance energético y nitrogenado negativo, junto con un grave deterioro del organismo a nivel óseo, intestinal y hepático. Por otra parte, también aparece la anorexia como consecuencia del síndrome caquético, que cursa con un desgaste nutricional elevado, pérdida de peso y aparición los cambios en la composición corporal.

Una vez establecida la caquexia es difícil de revertir, por ello es muy importante detectarla de forma precoz. El diagnóstico de la caquexia se basa en la medición de las siguientes tres variables:

- Pérdida de peso involuntaria > 5% en los últimos 6 meses
- Índice de masa corporal (IMC) < 20 kg/m² y %pp > 2%
- Índice músculo esquelético (IME) compatible con sarcopenia (varones < 7 – 26 y mujeres < 5 - 45 kg/m²) y %pp > 2%.

La **Figura 9** muestra los diferentes tipos de caquexia y sus características.

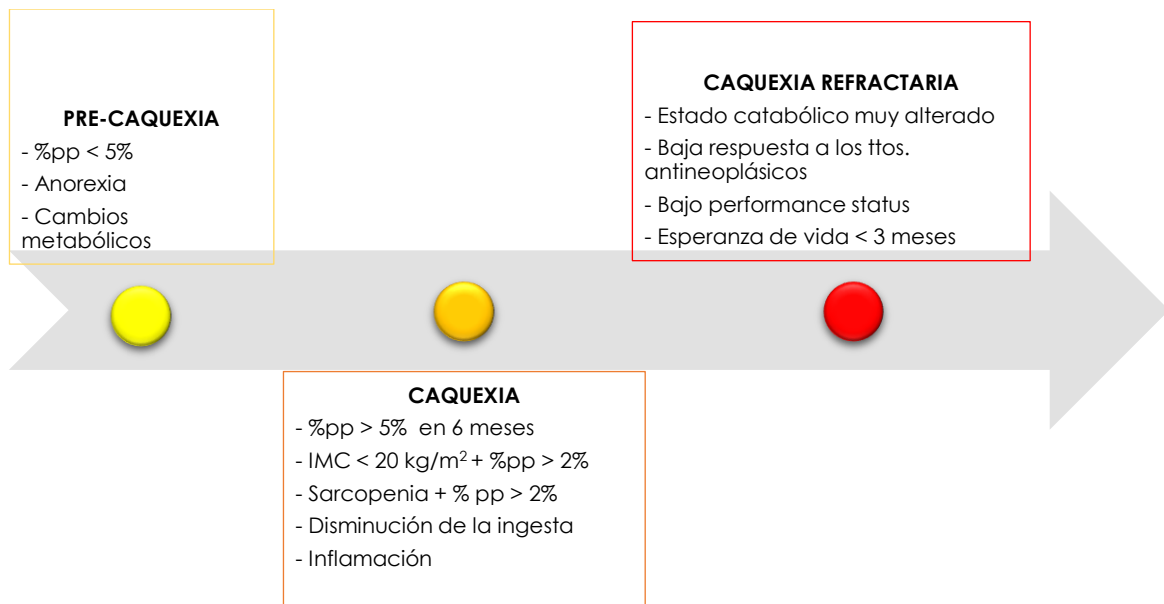


Figura 9. Estadios de la caquexia cancerosa (42)

Para estimar la prevalencia de la caquexia, debe tenerse en cuenta la localización del tumor, el estadio de la enfermedad, así como el tratamiento antitumoral administrado. Hoy en día, se conoce que la caquexia afecta al 15% – 40% de los pacientes con cáncer en el momento del diagnóstico, llegando hasta el 80% en casos de enfermedad avanzada (47). En cuanto a los síntomas relacionados con la caquexia, podrían distribuirse de la siguiente manera:

- Síntomas relacionados con la enfermedad: pérdida de peso, debilidad o saciedad precoz
- Síntomas que provocan malabsorción de nutrientes: disfagia, estreñimiento, diarrea, disgeusia, estomatitis, xerostomía, dolor y vómitos
- Psicológicos: insatisfacción con la imagen corporal, estrés relacionado con la comida y astenia
- Otros factores: sarcopenia, hipotiroidismo, insuficiencia adrenal e hipogonadismo.

Las repercusiones clínicas de la caquexia en cuanto a la evolución de la enfermedad son: empeoramiento del estado general, pérdida de peso, reducción de la calidad de vida, reducción de la actividad física, disminución de tolerancia a la quimioterapia y radioterapia, aumento de la estancia hospitalaria, aumento de los costes sanitarios, aumento de las interrupciones en radioterapia, aumento del riesgo de complicaciones y reducción de la supervivencia (16, 42).

6. Sarcopenia

La sarcopenia es la pérdida de masa muscular esquelética (MME) con una disminución de la fuerza funcional, y de acuerdo con un Grupo de Trabajo Europeo sobre Sarcopenia en Personas Mayores (EGSWOP), es una parte fundamental de la caquexia cancerosa y una parte importante de la evaluación de los pacientes oncológicos (**Figura 10**) (48).

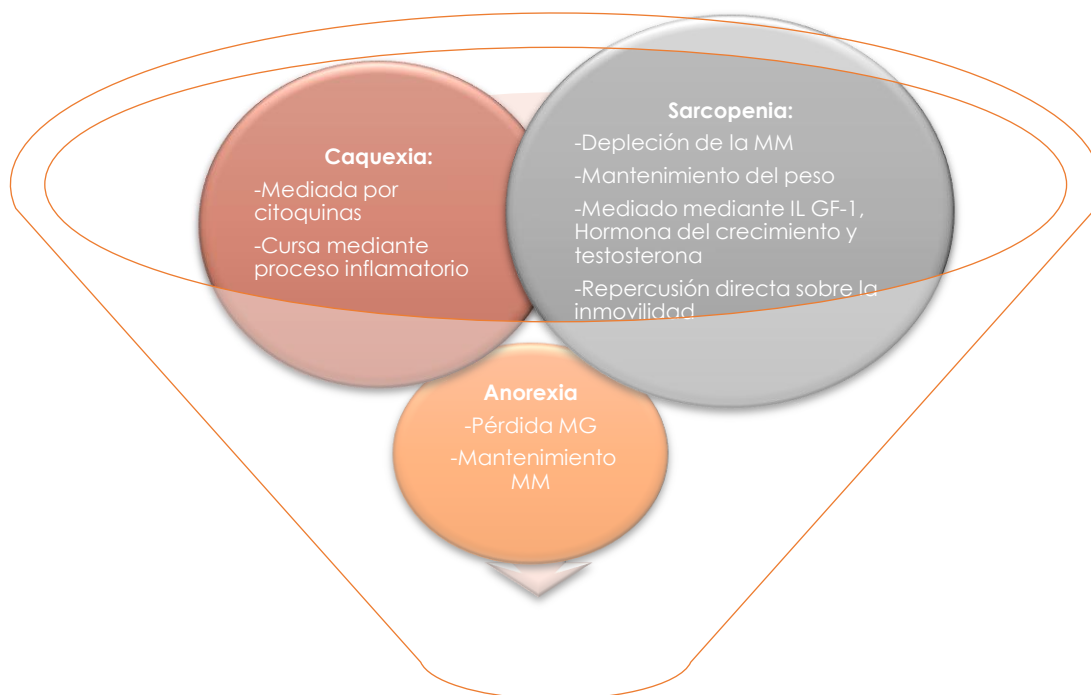


Figura 10. Principales alteraciones nutricionales en el paciente oncológico (49)

Numerosos estudios indican una elevada prevalencia de sarcopenia durante el desarrollo de la enfermedad, que afecta de un 14% a un 78,7% de los pacientes con cáncer (50). Por otro lado, diferentes estudios indican que la disminución de la MM puede presentarse incluso antes de que se produzca la pérdida de peso, siendo ésta la manifestación más común en pacientes con cáncer (48). Entre las causas principales de la sarcopenia destacan: la existencia de pre-sarcopenia debida a comorbilidades (ej. enfermedades degenerativas, alteraciones endocrinas o problemas de malabsorción), la edad, la pérdida de masa muscular por encamamiento y falta de actividad física, la ingesta disminuida de proteínas o como consecuencia de los tratamientos antineoplásicos administrados (48, 51, 52). En cuanto a esto último, existen diferentes estudios que indican un aumento de prevalencia de sarcopenia a consecuencia de la quimioterapia y los cambios anatómicos en el organismo como consecuencia de la cirugía, así como la dificultad de la ingesta a causa del tratamiento (53). Además, pueden existir otros factores implicados como las alteraciones en la síntesis y

producción de proteínas por parte del tumor, la inflamación, las alteraciones hormonales y la disfunción mitocondrial en pacientes oncológicos geriátricos (**Figura 11**) (54).

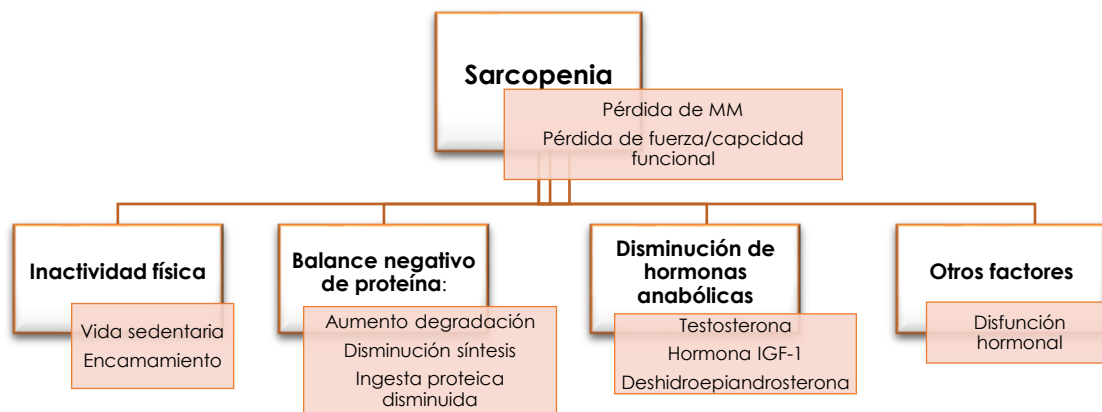


Figura 11. Principales factores relacionados con el desarrollo de sarcopenia (55)

En cuanto a los diferentes grados de sarcopenia, el grupo EWGSOP propone una estadificación conceptual en 'pre-sarcopenia', 'sarcopenia' y 'sarcopenia grave'. En la primera (pre-sarcopenia), existe únicamente una disminución de la masa muscular. En la segunda (sarcopenia), existe una disminución de la masa muscular se acompaña o mediante la pérdida fuerza muscular (disminución de la capacidad funcional) o mediante disminución del rendimiento físico. Por último, en la sarcopenia grave coexisten los tres parámetros: pérdida de masa muscular, pérdida de fuerza muscular y pérdida de rendimiento físico (**Figura 12**) (48).

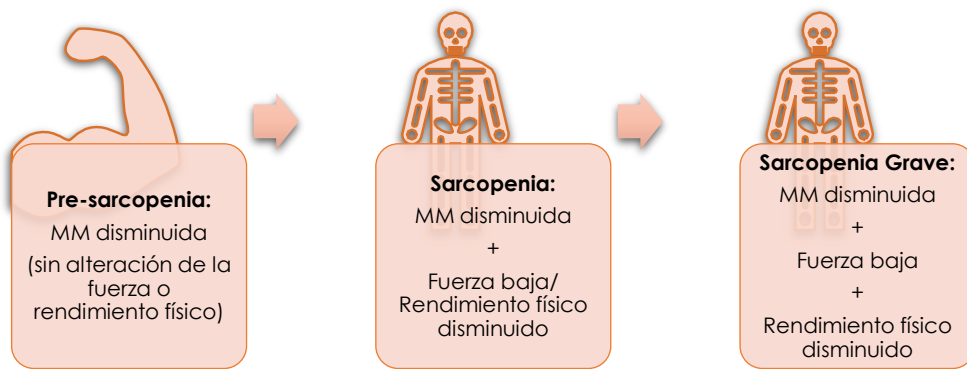


Figura 12. Tipos de sarcopenia (48)

En cuanto a las consecuencias de la sarcopenia, la disminución de la masa muscular tiene implicaciones negativas en cualquier enfermedad. Los efectos secundarios más importantes son debilidad muscular, aumento de úlceras por presión, disminución de la cicatrización de las heridas, y en mayores grados, disminución de la inmunidad y muerte (50, 51, 54).

En cuanto al paciente con cáncer, teniendo en cuenta las funciones endocrinas y metabólicas del músculo, una disminución de la masa muscular en pacientes oncológicos es responsable del aumento de la toxicidad del tratamiento antineoplásico y, por lo tanto, su disminución conlleva a interrupciones del tratamiento y reducciones de la dosis, disminución de la inmunidad que conlleva a un mayor riesgo de infecciones, estrés psicosocial, menor calidad de vida, disminución de la supervivencia, aumento de las estancias hospitalarias, así como un aumento de los costes hospitalarios (48, 50, 52, 53). En la **Figura 13**, se muestran las principales consecuencias de la pérdida de masa muscular en cuanto a repercusión de la salud.

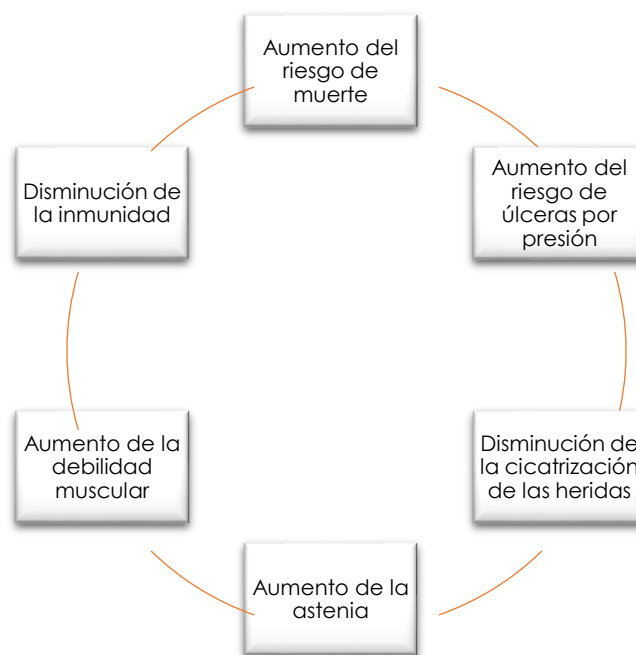


Figura 13. Principales complicaciones asociadas a la disminución de la MM en los pacientes con cáncer (55)

Por último, teniendo en cuenta que a menudo se utilizan los términos de sarcopenia y caquexia como sinónimos o de manera generalizada, a continuación, en la **Tabla 9** se muestran a nivel metabólico, las diferencias y similitudes que existen entre ambos términos (56).

Tabla 9: Diferencias y similitudes entre sarcopenia y caquexia tumoral (56)

	Sarcopenia	Caquexia tumoral
Apetito	=	↓
Gasto energético	↓	↑
Ingesta energética	=	↓
Pérdida de peso	=	↑
Masa libre de grasa	↓	↓↓
Lipólisis	=	↑
Síntesis proteica	↓	↑
Proteólisis	↑	↑↑
Colesterol en plasma	=	↓
Citoquinas inflamatorias	↑	↑↑
Inflamación	Inexistente o baja	↑

7. Obesidad sarcopénica

La pérdida de masa muscular no está restringida únicamente a personas delgadas o que presentan bajo peso, sino que también puede existir en individuos con sobrepeso u obesidad, llevando consigo a mayores tasas de complicaciones que los que padecen únicamente pre-sarcopenia u obesidad (57). Esta patología, denominada obesidad sarcopénica, es un factor de riesgo para enfermedades crónicas con repercusión negativa sobre la esperanza y calidad de vida (58, 59).

En cuanto al cáncer, los pacientes con obesidad presentan niveles elevados de insulina y leptina, dos hormonas que en investigaciones in vitro parecen estimular la síntesis proteica (60, 61). Además, la obesidad ha demostrado estar relacionada con cáncer de mama tanto premenopáusico como postmenopáusico, próstata y colorrectal (60, 62).

Por otro lado, se conoce que el cambio fisiológico que ocurre en el tejido adiposo tiene como consecuencia una respuesta endocrina e inmune alterada con una inflamación sistémica crónica de grado bajo, un incremento de los ácidos grasos en sangre y una desmejora de la hipertrofia del adipocito (63). La depleción muscular se caracteriza por una reducción en el tamaño muscular y una mayor proporción de tejido adiposo intermuscular e intramuscular (TAIM) denominada 'mioesteatosis' (63, 64). Este fenómeno patológico novedoso, descubierto recientemente, ha despertado cierto interés en pacientes con sarcopenia, debido a su relación con la resistencia a la insulina, disminución de la capacidad funcional y muscular, además de conllevar a la disminución de la supervivencia (64, 65). A continuación, en la **Figura 14**, se muestran las consecuencias de la masa grasa intramuscular en el organismo.

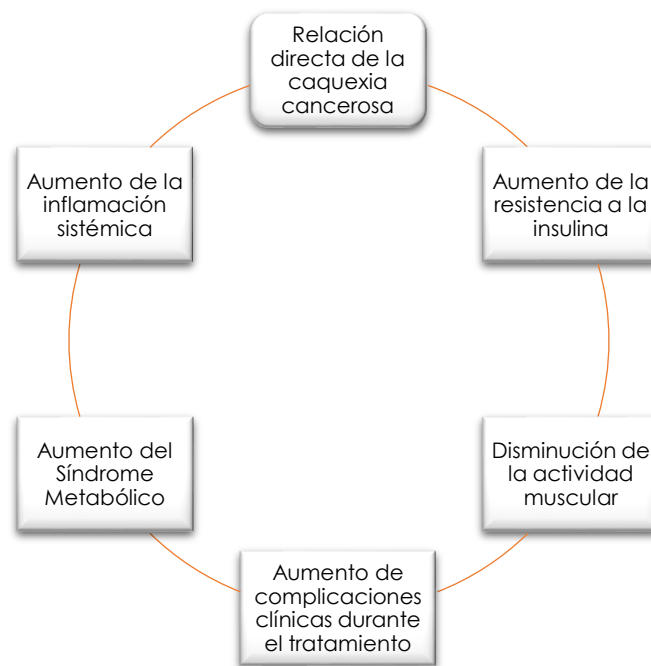


Figura 14. Complicaciones asociadas al aumento del TAIM en los pacientes con cáncer (64)

Por otro lado, la obesidad es una patología heterogénea que presenta múltiples diferencias individuales en cuanto a la deposición de tejido adiposo en el organismo (66). La acumulación grasa abdominal, particularmente tejido adiposo visceral (TAV), puede llevar a la mayoría de los riesgos de salud asociados con la obesidad como el aumento de la resistencia a la insulina, aumento del riesgo de determinados tumores, aumento de enfermedades cardiovasculares, aumento del riesgo de esteatosis y pancreatitis que pueden ocasionar alto riesgo de complicaciones clínicas (64, 67). Además, la acumulación de tejido adiposo subcutáneo (TAS), está relacionada con la resistencia a la insulina y aumento de Diabetes Mellitus tipo 2 (62, 64, 68). En cuanto al síndrome metabólico, ambas localizaciones grasas se relacionan con este síndrome, siendo mayor en la obesidad visceral, lo que aumenta el riesgo de determinados cánceres como mama, próstata o colon (69).

A continuación, en la **Figura 15**, se muestran las consecuencias del tejido adiposo visceral y subcutáneo.

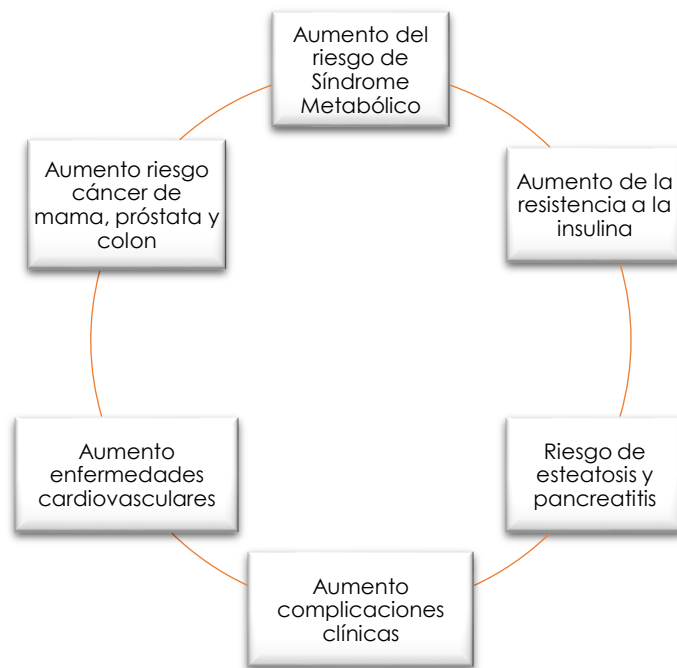


Figura 15. Complicaciones asociadas al aumento del TAV y TAS en los pacientes con cáncer (64)

Hoy en día se conoce que los pacientes con obesidad sarcopénica tienen el peor pronóstico de todos los pacientes con cáncer, con una elevada prevalencia de morbi-mortalidad y aumento de los costes hospitalarios (57, 70).

8. Consecuencias de la malnutrición en el cáncer

La prevalencia de desnutrición en el paciente con cáncer depende fundamentalmente de la situación del paciente antes del diagnóstico de

la enfermedad, del estadio de la enfermedad, localización del tumor primario, el grado de diferenciación histológico del tumor, del tratamiento oncológico recibido, así como de su respuesta al mismo. Las consecuencias se producen tanto a nivel estructural como a nivel psicológico, siendo el grado de desnutrición directamente proporcional con la gravedad de las consecuencias. Las consecuencias de la desnutrición más frecuentes de los pacientes con cáncer son:

8.1. Aumento de morbi – mortalidad

Numerosos estudios establecen una relación directa entre el aumento de mortalidad y desnutrición en los pacientes con cáncer (16). Un estudio prospectivo con una muestra de 8.160 pacientes con cáncer demostró la clara relación entre el IMC (kg/m^2) y el %pp y los meses de supervivencia de los pacientes con cáncer, de modo que, los pacientes con peso estable e IMC dentro de la normalidad tuvieron la supervivencia más larga, con un promedio de 20,9 meses. Por otro lado, los pacientes con un IMC $< 20 \text{ Kg}/\text{m}^2$ y un %pp $> 15\%$, tuvieron la supervivencia más corta, con un promedio de 4,1 meses (71).

8.2. Disminución del sistema inmune

La disminución en la ingesta de micronutrientes o su malabsorción a causa del tumor o los tratamientos antineoplásicos alteran el sistema inmune de los pacientes con cáncer (47). Los micro y macronutrientes que tienen mayor repercusión con la desnutrición son el ácido fólico, la vitamina C, el hierro, el zinc o determinados aminoácidos que pueden estar disminuidos por escasa ingesta de proteínas. Como consecuencia, el número de linfocitos CD4 circulantes disminuye y se produce una alteración en la proporción entre linfocitos CD4/CD8 (72). Estas alteraciones en ocasiones se pueden agravar debido a los tratamientos

antineoplásicos administrados (sobre todo durante la QT), pudiendo agravar todavía más el problema (72).

8.3. Efectos sobre los tratamientos antineoplásicos administrados

La desnutrición tiene como consecuencia la disminución de la tolerancia a los tratamientos empleados para la curación de la enfermedad, ya que aumenta los efectos secundarios y la severidad de estos (73, 74). Por otro lado, la desnutrición se ha asociado a una menor supervivencia libre de enfermedad y a una mayor progresión tumoral (16). A continuación, se detallan cómo interfiere la desnutrición en cada uno de los tratamientos:

a) Efectos de la desnutrición durante el tratamiento con cirugía

Diferentes estudios han mostrado la desnutrición como un indicador de morbi – mortalidad en el paciente postquirúrgico (75). Teniendo en cuenta diferentes estudios, la pérdida de peso > 5% de forma preoperatoria se relacionó con un incremento de las complicaciones postoperatorias, así como con un impacto negativo en la supervivencia (16, 76). Por otro lado, la disminución de la masa muscular a consecuencia del tumor o la cirugía desarrolla determinadas complicaciones, tales como disminución del sistema inmune, aumento de fístulas y dehiscencias de sutura, enlentecimiento de la cicatrización de las heridas, malabsorción y digestión de nutrientes (77, 31). La disminución del sistema inmune puede, a su vez, aumentar el riesgo de infecciones tanto de origen cardiorrespiratorio como infecciones de la herida. En los casos de desnutrición más graves, las consecuencias pueden ser más severas, incrementando el riesgo de neumonía o sepsis (46, 50). Por otro lado, el retraso en la cicatrización de las heridas o aumento de complicaciones posquirúrgicas pueden provocar un retraso

en el inicio del tratamiento adyuvante radio – quimioterápico, lo que puede disminuir el control de la enfermedad (75).

b) Efectos de la desnutrición en el tratamiento con quimioterapia

Los estudios realizados hasta el momento han demostrado una estrecha relación entre la desnutrición y el aumento de la toxicidad de la quimioterapia, lo que supone una reducción de la dosis total de fármaco administrado o una disminución en el número de ciclos prescritos (74, 78). En concreto, en un estudio evaluado con 1.555 pacientes se observó un incremento de la toxicidad estadísticamente significativa entre los pacientes con pérdida de peso antes de iniciar el tratamiento con quimioterapia, lo mismo que la estomatitis de diferentes grados, así como del síndrome mano-pie severo (77). Por otro lado, otro importante estudio indicó que los pacientes con cáncer que presentaron sarcopenia tienen un aumento de toxicidad que limita la administración de diferentes esquemas de quimioterapia, tal como se indica en la **Figura 16**.

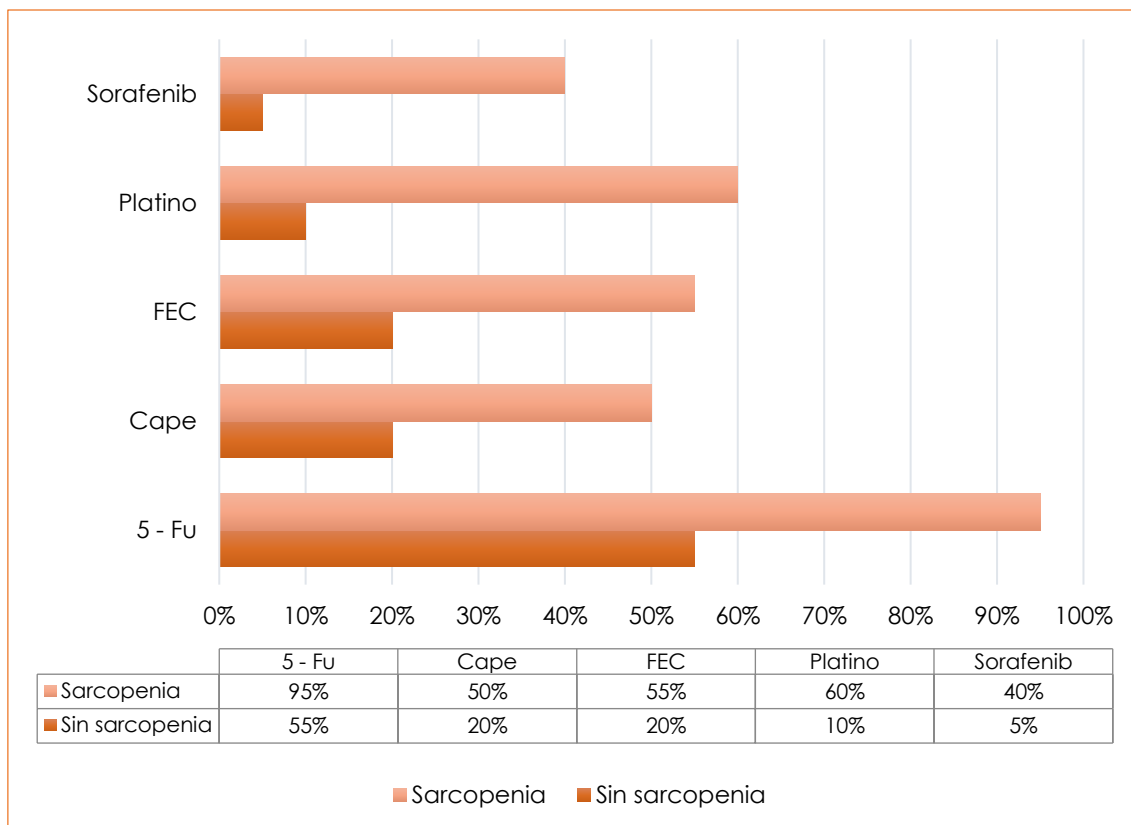


Figura 16. Consecuencias de la desnutrición en el tratamiento con QT (79). Como se observa en la imagen, los pacientes con sarcopenia en tratamiento con diferentes fármacos antineoplásicos, sobre todo 5-fluorouracilo (5-Fu) o platinos (ej. cisplatino), presentan mayores toxicidades que los pacientes sin sarcopenia.

Por último, se ha determinado que el incremento de la toxicidad quimioterápica que mayor relación guarda con la desnutrición es el aumento de toxicidad hematológica con aumento de linfopenia y neutropenia y toxicidad gastrointestinal con aumento de náuseas, vómitos o diarrea (80, 81).

c) Efectos de la desnutrición en el tratamiento con radioterapia

Al igual que ocurre con el tratamiento de la quimioterapia, diversos estudios han encontrado correlación entre el aumento de la toxicidad radioterápica y la desnutrición, de modo que los pacientes con porcentajes de pérdida de peso > 20% tenían aumento de toxicidad aguda durante el tratamiento, siendo necesaria la interrupción del tratamiento de RT y en casos más graves la suspensión de este (73, 82).

No obstante, el porcentaje elevado de pérdida de peso desde la planificación del tratamiento hasta el inicio de este también puede producir alteraciones en la anatomía de los pacientes, llegando a comprometer el control de la radioterapia sobre la enfermedad, siendo necesaria la replanificación del tratamiento, aumento de costes hospitalarios e interrupción del tratamiento de RT (83, 84). Además, los órganos de riesgo adyacentes al tumor puedan sufrir consecuencias negativas debido a la pérdida de peso, lo que contribuye a la necesidad de la replanificación del tratamiento y la elaboración de nuevas máscaras o nuevos moldes en caso de tumores de cabeza y cuello o del aparato digestivo (**Figura 17**).

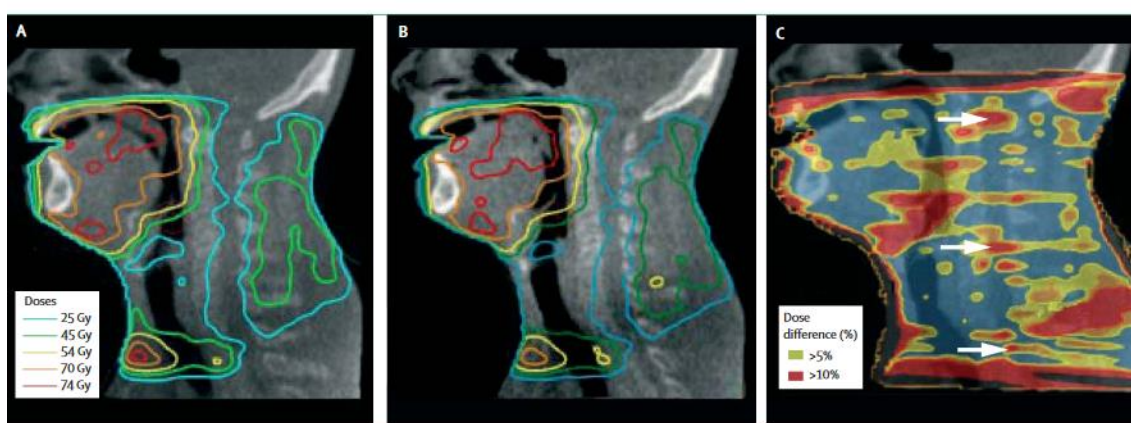


Figura 17. Consecuencias de la desnutrición y pérdida de peso en el tratamiento con RT (83). En la figura se observan 3 imágenes diferentes en un paciente con cáncer de CyC. La primera imagen hace referencia a la composición corporal del paciente antes de iniciar la RT (durante la TC de planificación). La segunda imagen hace referencia pasadas unas semanas y tras haber iniciado el tratamiento con RT. En la tercera imagen se observan los cambios anatómicos importantes que influyen en el estudio dosimétrico relacionados con la pérdida de peso. En amarillo se observan las regiones con una diferencia > 5% de la dosis entre ambas imágenes y rojo las regiones con una diferencia > 10%.

Por último, se ha determinado que el incremento de la toxicidad radioterápica que mayor relación guarda con la desnutrición es el aumento de mucositis, llegando a darse mucositis severa en los casos más extremos (85, 86).

8.4. Disminución de la calidad de vida

La enfermedad oncológica y su tratamiento a menudo pueden ocasionar problemas en el metabolismo y producir tanto alteraciones psicológicas como fisiológicas, tal y como se ha visto en diferentes cuestionarios empleados en el paciente oncológico para estimar su calidad de vida (20, 32).

Los cuestionarios más utilizados para determinar la calidad de vida de los pacientes con cáncer han sido elaborados por la *European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)*, denominados *Quality of Life Questionnaire (QLQ)* (86). Entre las causas más frecuentes se encuentra la pérdida de masa muscular con aumento de la sensación de debilidad y astenia, el aumento de la estancia hospitalaria por problemas de malnutrición, así como la peor tolerancia al tratamiento(81). Por el contrario, aquellos grupos de trabajo que incluían la intervención nutricional en los estudios sobre calidad de vida de los pacientes con cáncer, han demostrado un aumento de la calidad de vida en aquellos pacientes que habían recibido soporte nutricional (87).

8.5. Incremento de los costes sanitarios

Numerosos estudios han demostrado la incidencia de complicaciones en pacientes oncológicos desnutridos, que a su vez se acompañan de un incremento de la estancia hospitalaria debido a complicaciones de los tratamientos antineoplásicos administrados (18, 19). El aumento de los costes sanitarios se debe a: el aumento de la estancia hospitalaria a causa de la malnutrición, aumento del número de pruebas médicas solicitadas y material sanitario empleado, aumento del número de

reingresos y la replanificación o cambio en la dosis de los tratamientos. En cuanto a la radioterapia, la desnutrición cursa con la reelaboración de máscaras o moldes y replanificación de la TC, que a su vez aumentan el gasto sanitario (83, 88).

8.6. Aumento de la astenia

La pérdida de la masa muscular en pacientes con cáncer conlleva a la pérdida de fuerza y aumento de la astenia, que a su vez influye en el estado funcional y disminuye la independencia para realizar las actividades habituales y básicas de la vida diaria (48, 56). La desnutrición también afecta de manera directa al aparato gastrointestinal, repercutiendo negativamente en su función por disminución de los enzimas hepáticas y gástricas además de alterar las microvellosidades intestinales (89). Además, empeora el estado cardiorrespiratorio con aumento de disnea a causa del aumento de la debilidad de los músculos respiratorios y alteración de las miofibrillas que constituyen la masa miocárdica del corazón (32). Esta atrofia muscular, se acompaña a menudo de una disminución de la actividad física, que a su vez provoca una mayor pérdida de masa muscular y provoca repercusiones negativas sobre la evolución de la enfermedad (90).

8.7. Autopercepción de los pacientes y relación entre estado nutricional, alimentación y enfermedad

El grupo de Ravasco y cols., han demostrado en un estudio que el segundo factor más importante para el paciente de cara a la valoración de su calidad de vida, por detrás del estadio tumoral, es el empeoramiento del estado nutricional. Esto se debe a que los pacientes

con cáncer a menudo relacionan la pérdida de peso y los cambios en su composición corporal como un factor desfavorable sobre la evolución de su enfermedad (91). Estas creencias pueden aumentar los síntomas depresivos que frecuentemente desarrollan estos pacientes a causa del cáncer, disminuyendo a la vez su calidad de vida (82).

9. Métodos de diagnóstico de la malnutrición

Teniendo en cuenta que tanto la pérdida de peso como pérdida de masa muscular tienen influencias negativas sobre la evolución de la enfermedad, la evaluación nutricional en el paciente oncológico debe considerarse parte esencial del tratamiento del cáncer y debe realizarse antes de iniciar el tratamiento médico (20). A continuación, se describen tanto técnicas clásicas como más modernas para identificar aquellos pacientes desnutridos.

9.1. Técnicas clásicas de diagnóstico de la desnutrición: utilidad y limitaciones en la práctica clínica

Dado que la pérdida de peso influye de forma negativa en la supervivencia y en el tratamiento neoplásico, la nutrición del paciente oncológico debe ser considerada parte esencial en la valoración global, desde el momento del diagnóstico (92). Para poder realizar recomendaciones nutricionales específicas a cada paciente, estos se deben clasificar en función del estadio de la enfermedad y en función de la situación nutricional basal. Por ello, se recomienda realizar un cribado nutricional en el diagnóstico de la enfermedad o durante la hospitalización mediante un test sencillo, pudiendo utilizarse cualquier test

de cribado como el *Malnutritional Screening Tool* (MST) o el *Nutritional Risk Screening* (NRS-2002) (93).

No obstante, posteriormente es necesario hacer una valoración nutricional más completa mediante el método Valoración Global Subjetiva Generada por el Paciente (VGS-GP) y recoger indicadores de desnutrición específicos (94). A continuación, se detallan los métodos de valoración nutricional más utilizados y contrastados en la práctica clínica habitual:

a) Historia clínica nutricional

Se debe interrogar al paciente acerca de: consumo de tabaco y alcohol, problemas de deglución y digestión, variabilidad de su dieta, dificultades para ingerir alimentos, presencia de disfagia a líquidos o sólidos. Se recomienda utilizar la encuesta de 24 horas como herramienta imprescindible por su corta duración y facilidad, junto con preguntas sobre anorexia o negativismo a grupos básicos de alimentos (carnes, frutas y verduras frescas) y la tolerancia a la dieta habitual (náuseas, vómitos, diarrea, dolor). Además, se deben tener en cuenta antecedentes patológicos (individuales y familiares), consumo de medicamentos y aspectos sociales y psicológicos. Esto permite identificar tanto los nutrientes deficitarios como las preferencias o los alimentos mejor tolerados por el paciente (95).

b) Exploración física

Una exploración física para diagnosticar la desnutrición debe incluir (94):

- Peso, talla, frecuencia cardíaca, presión arterial
- La existencia o no de edemas, su localización y extensión
- La presencia o no de úlceras por presión (UPP)
- Número de piezas dentarias

- La existencia de escaras de grados 3 y 4 (afectación de tejido subcutáneo), que implican una desnutrición importante
- Signos de hipovitaminosis como lengua depapilada y brillante, erosiones en la comisura labial (indica déficit de B2 o B12)

c) Parámetros antropométricos

- o **IMC (kg/m²):** También conocido como índice de Quetelet, es un índice calculado a partir de la estatura y el peso, utilizado como indicador nutricional desde 1980. Resulta de la división de la masa en kilogramos entre el cuadrado de la estatura expresada en metros (kg/m²). Los valores de referencia para adultos utilizados son los establecidos por la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO), donde un peso adecuado corresponde a valores de IMC entre 18,5 y 24,9. La pérdida del 5 % equivale a la disminución de 1 ó 2 kg/m² y la del 10 % a 2 ó 4 kg/m² (38). No obstante, es un indicador poco fiable en la práctica clínica habitual según indican estudios recientes, debido a que puede clasificar erróneamente un elevado número de pacientes, por no distinguir entre tejido magro y graso, ni tampoco ser capaz de determinar la cantidad de grasa visceral del organismo (96).
- o **Porcentaje de pérdida de peso:** Mide la velocidad de la pérdida de peso. Es un parámetro más sensible para detectar riesgo de complicaciones por desnutrición y uno de los marcadores más valorados a la hora de realizar la valoración nutricional, ya que se utiliza como criterio de evaluación de la caquexia cancerosa (96). Se calcula utilizando la siguiente fórmula: **% PP = [(peso habitual – peso actual) / peso habitual] x100.**

A continuación (**Tabla 10**), se muestra las consecuencias nutricionales establecidas mediante porcentaje de pérdida de peso:

Tabla 10: Consecuencias del porcentaje de pérdida de peso involuntario de los pacientes con cáncer (97)

Tiempo	% pp significativa	% pp grave
1 semana	1 - 2	>2
1 mes	5	>5
3 meses	7,5	>7,5
6 meses	10	>10

La tabla muestra que un %pp involuntario > 5% del peso habitual en un mes, > 7.5% en 3 meses o > 10% en 6 meses, es considerado como indicador de desnutrición grave.

- o **Bioimpedanciometría (BIA):** Método indirecto para la medición de la composición corporal, basado en la capacidad del cuerpo humano en transmitir corriente eléctrica, capaz de diferenciar entre MG y masa libre de grasa (MLG). Pese a que se ha clasificado como un buen indicador del estado nutricional en pacientes con cáncer, en la práctica clínica hospitalaria su uso se limita mayoritariamente a estudios de investigación y en ocasiones como herramienta de validación de los parámetros nutricionales más clásicos (94, 97). Por otro lado, también pueden existir posibles sesgos a la hora de realizar la valoración nutricional debido a las fórmulas utilizadas basadas en reactancia y resistencia para estimar la composición corporal, así como el tipo de herramienta y las condiciones de medida del paciente (97). Los factores que más pueden alterar las condiciones de medida del paciente son la aparición de edemas, la presencia de deshidratación, así como haber ingerido cualquier líquido o comida 4 horas previas a la medición (94, 97).

- o **Pliegues cutáneos:** Parámetros de medida que permiten estimar la masa grasa corporal total. El más utilizado en la práctica clínica hospitalaria es el pliegue tricpital (PT) por su buena correlación con la masa grasa corporal total, no obstante, otros pliegues útiles en la práctica clínica son el bicipital, subescapular y el suprailíaco. La determinación del pliegue tricpital se realiza en la cara posterior del brazo no dominante, entre el punto medio del olecranon y el acromion (**Figura 18**). Los valores obtenidos se comparan con los valores de referencia en función de la edad y sexo y se muestran en la **Tabla 11** (94, 98).

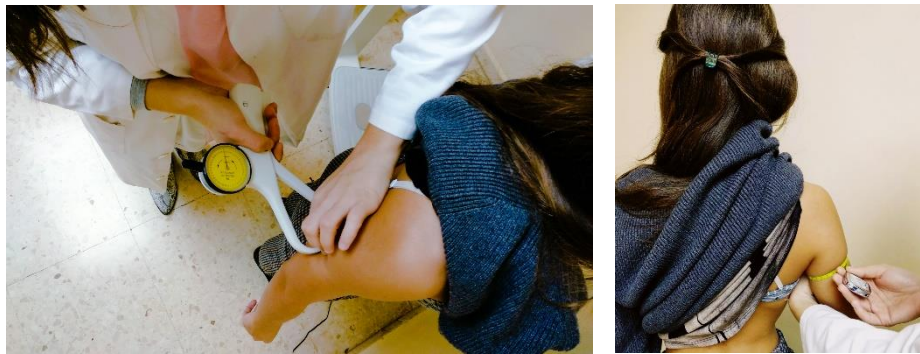


Figura 18. Medición de pliegues y perímetros corporales
Fuente: Elaboración propia

- o **Perímetros corporales:** Medidas de circunferencia en diferentes localizaciones corporales, que revelan información sobre el estado de salud, tanto obesidad como desnutrición. Los más utilizados en la práctica clínica hospitalaria son:
 - **Perímetro abdominal (PA):** Actualmente, es el indicador más utilizado para identificar enfermedades cardiovasculares (por encima del IMC), debido a su elevada fiabilidad y a su capacidad de determinar de manera indirecta la acumulación de grasa en la zona del abdomen y alrededor de los órganos de esta localización. Determinados estudios han relacionado el exceso de grasa

abdominal con el aumento de riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares como hipertensión arterial (HTA), dislipemia (DL) y diabetes, debido a las alteraciones metabólicas que provoca el exceso de grasa a nivel abdominal (aumento de citoquinas proinflamatorias y aumento de inflamación crónica, disminución de oxígeno en la zona, aumento de ácidos grasos libres en la circulación portal, etc.). Los puntos de corte establecidos para diagnosticar el riesgo metabólico: PA son ≥ 88 cm en mujeres y PA ≥ 102 en hombres (99).

- **Circunferencia braquial (CB):** Es un buen indicador de la adiposidad del organismo y permite valorar de forma sencilla la adiposidad de la población. Mide la circunferencia del brazo en el punto medio entre el acromion y el olecranon (**Figura 18**). Actualmente, se conocen los siguientes valores de referencia del CB (100):
 - Si $CB < 23,5$ cm \rightarrow Indica que el sujeto está posiblemente desnutrido, con un IMC < 20 Kg/m²
 - Si $CB > 32$ cm \rightarrow Indica que el sujeto esté posiblemente obeso, con un IMC > 30 Kg/m²
- **Circunferencia muscular braquial (CMB):** Permite estimar las proteínas del organismo y aporta una medición indirecta sobre la masa muscular corporal. Se calcula mediante la circunferencia braquial y el pliegue tricpital, mediante la siguiente fórmula: **CMB = CB - (0.314 x PT)** (98).

Al igual que el pliegue tricpital, los valores medidos se comparan con las tablas de referencia en función a la edad y al sexo. A continuación (**Tabla 11**), se muestra el percentil₅₀ de cada parámetro, según las tablas elaboradas por Alastrué y cols. en 1982 (101).

Tabla 11: Percentil₅₀ de PT y CMB en función de la edad (101)

	Edad	Hombre		Mujer	
		PT	CMB	PT	CMB
16-19	16	12,63	23,65	21,57	17,85
20-24	20	13,43	23,51	22,36	17,69
25-29	25	12,52	24,28	23,32	17,91
30-39	30	13,06	24,75	23,78	18,36
40-49	40	12,14	24,81	26,33	19,18
50-59	50	12,7	24,52	26,91	19,53
60-69	60	11,63	22,6	23,12	19,73
>70	70	10,46	21,67	16,44	20,07

Tanto los pliegues como los perímetros corporales son considerados métodos que pueden presentar una elevada variabilidad inter e intra observador en la práctica clínica, lo que puede limitar su sensibilidad para detección de cambios a nivel muscular, así como la obesidad sarcopénica (96).

d) Parámetros bioquímicos

Actualmente, los parámetros bioquímicos son utilizados en la práctica clínica como indicadores de la severidad de la malnutrición y probablemente como factores pronósticos de la enfermedad. Los más utilizados son (93,96):

- **Linfocitos (cel./mm³):** Indica la existencia o no de linfopenia (valores inferiores a 1.200 linfocitos/mm³ suelen indicar desnutrición y por debajo de 800 linfocitos/mm³ desnutrición grave). También se modifican por factores como la cirugía, la infección o el tratamiento con corticoides o inmunosupresores. No obstante, el recuento de linfocitos no se considera útil en la práctica clínica habitual ya que puede alterarse con facilidad en determinadas

situaciones clínicas, como infecciones, tratamiento con corticoides, QT, RT o estados de inmunosupresión.

- **Albúmina (g/dl):** Parámetro bioquímico más solicitado en la evaluación nutricional. Presenta una elevada sensibilidad y especificidad como marcador nutricional, indicando que por debajo de 3 g/dl existe desnutrición. Es una proteína de vida media larga (20 días), por lo que no es útil para variaciones recientes del estado nutricional, pero tiene un alto valor predictivo de complicaciones clínicas asociadas a desnutrición. Por otro lado, presenta cierta variabilidad en presencia de inflamación crónica o aguda en el organismo, ya que en presencia de inflamación y una proteína C reactiva (PCR) elevada, sus valores pueden disminuir independientemente de la situación nutricional. Sus valores también pueden verse alterados por otros factores como enfermedades hepáticas y renales o situaciones de edema o deshidratación (97).
- **Prealbúmina (mg/dl):** posee una vida media de 2 - 3 días por lo que puede detectar cambios recientes que indiquen si es eficaz el tratamiento nutricional. De igual modo que la albúmina, puede verse fácilmente alterada por parámetros de inflamación crónica o aguda (102).
- **Colesterol sérico (mg/dl):** los valores reducidos de colesterol pueden ser indicadores de desnutrición y se encuentran relacionados directamente con el aumento de mortalidad. No obstante, los parámetros pueden verse alterados en enfermedades como insuficiencia renal crónica, hepática o cuadros de malabsorción.

- **Transferrina (mg/dl):** Globulina transportadora del hierro cuya vida media es de 8 – 10 días. Parámetro poco utilizado en la práctica clínica habitual de la valoración nutricional, debido a que los parámetros pueden verse alterados con facilidad en trastornos del metabolismo del hierro, enfermedades hepáticas, enfermedades renales, así como en trastornos crónicos e infecciosos.

A continuación, se recogen los valores bioquímicos de interés en la **Tabla 12**.

Tabla 12: Parámetros bioquímicos que indican riesgo de desnutrición (97)

	Valores normales	Depleción leve	Depleción moderada	Depleción severa
Albúmina (g/dl)	≥ 3,5	2,8 – 3,49	2,1 – 2,79 g	< 2,1
Transferrina (mg/dl)	250 – 350	150 – 250	100 – 150	< 100
Prealbúmina (mg/dl)	≥ 18	15 – 17,99	10 – 15	< 10
Colesterol Total (mg/dl)	≥180	140 – 179	100 – 139	<100
Linfocitos (cél/mm³)	≥ 1.600	1.200-1.599	800 – 1.199	< 800

e) Parámetros de medición de la fuerza

- **Dinamometría:** Medida que determina la fuerza muscular (kg) y se correlaciona con el estado nutricional de los pacientes. El análisis de la funcionalidad se realiza mediante la fuerza prensora de la mano con un dinamómetro proporcionando la fuerza del brazo derecho y del izquierdo en kg. Se realizan tres determinaciones en cada mano con el sujeto en sedestación y sin apoyo en el brazo y posteriormente se calcula la media de dichas determinaciones

(Figura 19). Se considera una fuerza disminuida o dinapenia si el valor de la media obtenida es < 30 kg en varones y < 20 kg en mujeres (103). La fuerza muscular es capaz de predecir valores de mortalidad, complicaciones postoperatorias, úlceras de decúbito y prolongación de la estancia hospitalaria. Además, es un parámetro capaz de determinar existencia de sarcopenia en conjunto con la masa muscular (48, 81, 104).



Figura 19. Medición de la fuerza muscular mediante dinamometría

Fuente: Elaboración propia

En resumen, una adecuada valoración debe llevarse a cabo mediante los parámetros antropométricos, bioquímicos e inmunológicos, que, según algunos estudios, se han mostrado útiles en la predicción de complicaciones en pacientes con cáncer. La valoración final se realiza dando a cada paciente la calificación de alteración leve, moderada o grave, y con el conjunto de éstas, clasifica a los pacientes en tres categorías: A) estado nutricional normal, B) desnutrición moderada o riesgo de desarrollarla y C) desnutrición grave.


Históricamente, los indicadores de desnutrición más utilizados en oncología han sido el análisis mediante BIA, % pp, diferentes parámetros bioquímicos como los niveles de proteínas, albúmina sérica, linfocitos o colesterol, junto a parámetros antropométricos como pliegues y

perímetros corporales (97). Sin embargo, los métodos de cuantificación antropométrica presentan una gran variabilidad inter e intrapersonal y los parámetros bioquímicos pueden estar alterados por diferentes factores externos, lo que puede limitar la sensibilidad para detectar cambios en la composición corporal, así como la obesidad sarcopénica (105).

9.2. Aplicación de nuevas tecnologías de diagnóstico por imagen para el estudio de composición corporal y diagnóstico de malnutrición

Hoy en día, se conoce que la valoración de la composición corporal se puede llevar a cabo mediante la determinación de diferentes compartimentos, ya que el organismo se puede fraccionar para su estudio en hasta 5 componentes (nivel atómico, molecular, celular, tejidos y el nivel corporal total). Debido a estos avances médicos, ya en 2010, el EGWSOP determinó una serie de criterios de diagnóstico para la determinación de la masa muscular en la práctica clínica mediante técnicas médicas modernas basadas en diagnóstico por imagen, como la absorciometría radiológica de doble energía (DEXA), la resonancia magnética nuclear (RMN) y la tomografía computarizada (TC), siendo esta última frecuentemente disponible en el diagnóstico de la neoplasia y la planificación del tratamiento con radioterapia (48, 105). A continuación, en la **Tabla 13**, se muestran las diferentes herramientas existentes para el estudio de la composición corporal y el nivel de medición.

Tabla 13: Herramientas médicas de diagnóstico por imagen para el estudio de la composición corporal (106)

Nivel 1 (Atómico)	Nivel 2 (Molecular)	Nivel 3 (Celular)	Nivel 4 (Tejidos)	Nivel 5 (Completo)
Oxígeno	Masa grasa	Masa grasa	Tejido muscular	
Carbono	Masa libre de	Masa libre de	Tejido adiposo	
Hidrógeno	grasa	grasa	Tejido óseo	
Nitrógeno	Minerales (Calcio)		Órganos	
Calcio			Piel	
	Medición por DEXA	Medición por BIA	Medición por TC y RMN	Medición por Antropometría

- o **Densitometría:** Técnica *gold standard* para diagnóstico de la densidad mineral ósea (DMO) y monitorización de la osteoporosis. Consiste en la emisión fotónica de rayos X de menor densidad que la radiología convencional. En cuanto al estudio de la composición corporal, está basada en modelo tri-compartimental (masa ósea, masa grasa, masa libre de grasa), siendo capaz de medir la capacidad de captación de fotones e indirectamente la cantidad de masa grasa y magra y su distribución. Es capaz de valorar el % de masa grasa y % de tejido magro para el cálculo de la composición corporal del paciente de una forma directa, convirtiéndose en una herramienta muy accesible para composición corporal (105, 107). Actualmente, existen puntos de corte establecidos para la DEXA en el estudio de la composición corporal establecidos para la determinación de la masa muscular disminuida, siendo $< 7,26 \text{ kg/m}^2$ en hombres y $< 5,45 \text{ kg/m}^2$ en mujeres (108).

Entre las ventajas del uso de la DEXA para el diagnóstico de composición corporal destaca la capacidad de diferenciar masa muscular, masa libre de grasa y hueso, la alta precisión, la exactitud

elevada de la composición corporal, la elevada fiabilidad de los resultados y que no se emplean radiaciones ionizantes (109).

Entre las limitaciones de la técnica destaca la necesidad de adquisición de habilidades específicas para interpretar los resultados, la incapacidad de diferenciar entre los diferentes tipos de grasa (visceral, subcutánea e intramuscular) y la escasa información proporcionada sobre la calidad muscular (107, 110, 111).

- o **Ecografía**: Técnica de ultrasonido basada en ondas sonoras (Hz) para producir imágenes de las estructuras internas del cuerpo. Determina el área de la superficie muscular en posición transversal y longitudinal, además de medir parámetros como volumen muscular, longitud del fascículo y el ángulo de penación de los músculos (indicación de fuerza muscular). La medida de referencia de la masa muscular por ecografía es la medida del recto anterior del cuádriceps, debido a su elevada correlación con la fuerza muscular, las pruebas de ejecución o desempeño funcional (105, 107).

Entre las ventajas del uso de la ecografía para el diagnóstico de composición corporal destaca: la no exposición a radiación; la rapidez, precisión y bajo coste de la técnica; la medición cualitativa y cuantitativa de los parámetros musculares; la capacidad de predecir inactividad física y déficit nutricional; la capacidad de monitorización de lesión muscular (útil en atletas o deportistas); la posibilidad de determinar el grosor muscular y la atrofia/hipertrofia muscular de manera objetiva, así como la presencia de fluidos; la capacidad de determinar la ecogenicidad del músculo (a mayor ecogenicidad mayor cantidad de grasa intramuscular, por lo que se produce un aumento del brillo en la

zona); la capacidad de determinar espesor (mm o cm), volumen (cm³) y área transversal del músculo (cm²); y la facilidad de transporte del aparato (107, 112).

Entre las limitaciones de la ecografía para la determinación de la composición corporal destaca la necesidad de habilidades específicas para interpretar los resultados, así como la necesidad de disponer de conocimientos de anatomía. Por otro lado, actualmente no existe un protocolo estándar para la medición ni puntos de corte establecidos, ya que la técnica se encuentra en desarrollo, a diferencia de las otras técnicas de diagnóstico. Por último, se trata de prueba desafiante en el anciano frágil por todos los cambios fisiológicos que implica esta etapa (93, 113).

- o **Resonancia magnética nuclear:** Herramienta de diagnóstico basada en el procesamiento de ondas de radio, capaz de producir imágenes muy detalladas del cuerpo humano en dos o en tres dimensiones a través de un campo magnético. A diferencia de la TC no usa radiaciones ionizantes. En la práctica clínica es el *gold standard* para visualizar partes blandas, así como para analizar la composición corporal (105, 107).

Entre las ventajas de la RMN para el diagnóstico de la composición corporal destaca, la no exposición a radiación ionizante, la precisión de la técnica, la evaluación cualitativa y cuantitativa de la masa muscular y tejido adiposo a nivel regional, y la posibilidad de visualizar grasa dentro de órganos, por ejemplo, en el hígado (esteatosis), páncreas, riñón, etc. Por otro lado, es una técnica muy precisa para el estudio de la infiltración de masa grasa en músculo (66, 97, 112).

En cuanto a las desventajas de la técnica destaca su elevado coste, la necesidad de precisión de las técnicas y habilidades específicas para interpretar resultados, de tener conocimientos de anatomía por parte del operador, la disponibilidad limitada de la máquina (disponible únicamente en el servicio de radiodiagnóstico) y la necesidad de un espacio suficiente para su colocación (107, 112).

- o **Tomografía computarizada:** Prueba de diagnóstico por imagen que utiliza rayos X para obtener imágenes radiográficas del interior del organismo en forma de cortes axiales o sagitales. Se trata de una herramienta muy útil en la determinación del estadiaje o estudio de tumores o la planificación del tratamiento con radioterapia, por lo que su uso en oncología es fundamental. Por ello, la evaluación de la composición corporal por TC se está convirtiendo en un nuevo método de diagnóstico de la composición corporal, debido a la elevada precisión y fiabilidad que presentan (105, 107). La TC es considerado el método más preciso, junto a la RMN, para el estudio de la composición corporal en el paciente oncológico, por la elevada cantidad de pruebas de diagnóstico realizadas en los pacientes con cáncer, así como las imágenes utilizadas en la planificación del tratamiento con radioterapia (64, 114).

Entre las ventajas de la TC en pacientes con cáncer destaca la capacidad de estudio de la composición corporal más allá del peso o del IMC pudiendo determinarse de forma cualitativa y cuantitativa la masa muscular a nivel regional y la infiltración grasa dentro del músculo, que ofrece información sobre la densidad muscular (DM) y calidad muscular (114). Una vez determinada la MM a nivel regional, se puede extrapolar a nivel corporal total, a

través del índice musculoesquelético. Lo mismo ocurre con la miosteatosi, que se determina mediante las Unidades Hounsfield (UH) que presenta el músculo. Una vez determinados ambos parámetros, pueden compararse con los puntos de corte actualmente establecidos y validados en oncología para la determinación del IME y DM por debajo del rango, diagnosticando así problemas de malnutrición y determinar la caquexia cancerosa (65, 115, 116). Por otro lado, también destaca la capacidad de la TC para determinar la masa grasa visceral, subcutánea e intramuscular (64, 115, 117).

Entre las limitaciones de la TC como técnica de diagnóstico por imagen destaca la exposición a radiación ionizante, la precisión de habilidades específicas y conocimientos de anatomía para interpretar resultados, la disponibilidad limitada del equipo dentro del servicio de radiodiagnóstico, medicina nuclear y oncología radioterápica, y el elevado coste que genera cada medición (107, 112, 117).

A continuación, se describen de manera sistemática y resumida todas las herramientas descritas anteriormente, así como sus limitaciones en la práctica clínica (**Tabla 14**).

Tabla 14: De la clásica antropometría a los nuevos métodos de diagnóstico por imagen

Método	Coste	Limitaciones	Radiación
Antropometría	Bajo	Edemas Hiperhidratación Deshidratación Poca colaboración	No

BIA	Variable (según tipo)	Referencia paciente sano	No
DEXA	Por medida (moderado)	Limitado en obesidad	Sí (Baja)
Ultrasonido	Bajo	Puntos de corte no establecidos	No
RMN	Elevado	Elevado coste	No
TC	Elevado	Irradiación y elevado coste	Sí

Fuente: Elaboración propia

10. Estudio de la composición corporal mediante TC

Determinados estudios llevados a cabo por el grupo de investigación del Edmond Cancer Institute (Canadá), llevados a cabo por Baracos V. y cols., han establecido la TC como herramienta válida para el estudio de la composición corporal, debido a la fuerte correlación existente entre un único corte axial en la tercera vértebra lumbar (L3) y el tejido tanto muscular como adiposo del organismo (118). Por ello, la tomografía computarizada se conoce como una herramienta capaz de estimar la composición corporal total y diagnosticar la malnutrición en pacientes oncológicos de la forma más precisa, siendo capaz de distinguir entre los diferentes tejidos del organismo (117). Las determinaciones de los diferentes tejidos se llevan a cabo mediante diferentes unidades Hounsfield (**Figura 20**). La escala (denominada así en honor a Godfrey Hounsfield), es una escala cuantitativa utilizada en los estudios de tomografía computarizada para escribir los diferentes niveles de radiosensibilidad de los tejidos humanos. Se establece en un rango de -1000 UH a +1000 UH, y cada número representa las características de absorción de los rayos X de cada tejido. Las UH utilizadas para la medición

de la composición corporal son las siguientes: $-29 + 150$ para la MM, $- 190 - 30$ para el TAS y TAIM, y $- 150$ a $- 50$ para el TAV (64, 119).

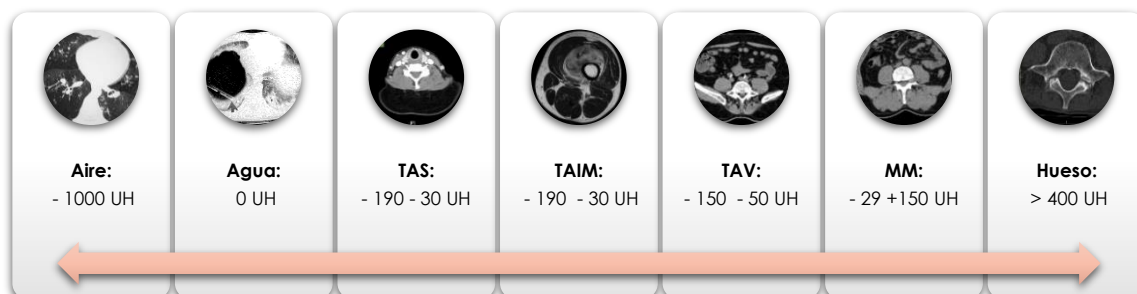


Figura 20. UH establecidas para los diferentes tejidos mediante TC (120). En la figura se observan las diferentes UH correspondientes a los diferentes tejidos. El aire corresponde a -1000 UH, el agua 0 UH, la masa muscular $-29 + 150$ UH, el tejido adiposo subcutáneo $-190 - 30$ UH, el tejido adiposo intramuscular $-190 - 30$ UH, el tejido adiposo visceral 150 a -50 UH y el hueso > 400 UH.

Una vez determinada la MM mediante las UH, el diagnóstico de la masa muscular disminuida (o pre-sarcopenia), se determina a través del índice musculoesquelético cm^2/m^2 (119). En 2008, Prado C. y cols. determinaron por primera vez los puntos de cortes para IME, siendo $\leq 53,4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ para los hombres y $\leq 38,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ para las mujeres (121, 122). Además, observaron un aumento de mortalidad en pacientes oncológicos con IME disminuido (121). No obstante, tras una revisión detallada de la composición corporal en los pacientes con cáncer, los puntos de corte fueron modificados en 2013 en función del IMC por Martin L. y cols., y los actualmente establecidos son $\text{IME} \leq 41 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ para mujeres, $\leq 53 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ para hombres con $\text{IMC} \geq 25$ y $\leq 43 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ para hombres con $\text{IMC} < 25 \text{ kg}/\text{m}^2$ (123). Estos nuevos puntos de corte, a diferencia del IMC, permiten diferenciar entre pacientes con sarcopenia y pacientes con obesidad sarcopénica, lo que indica que dos personas pueden tener un IMC similar y tener una composición corporal diferente (Figura 21).

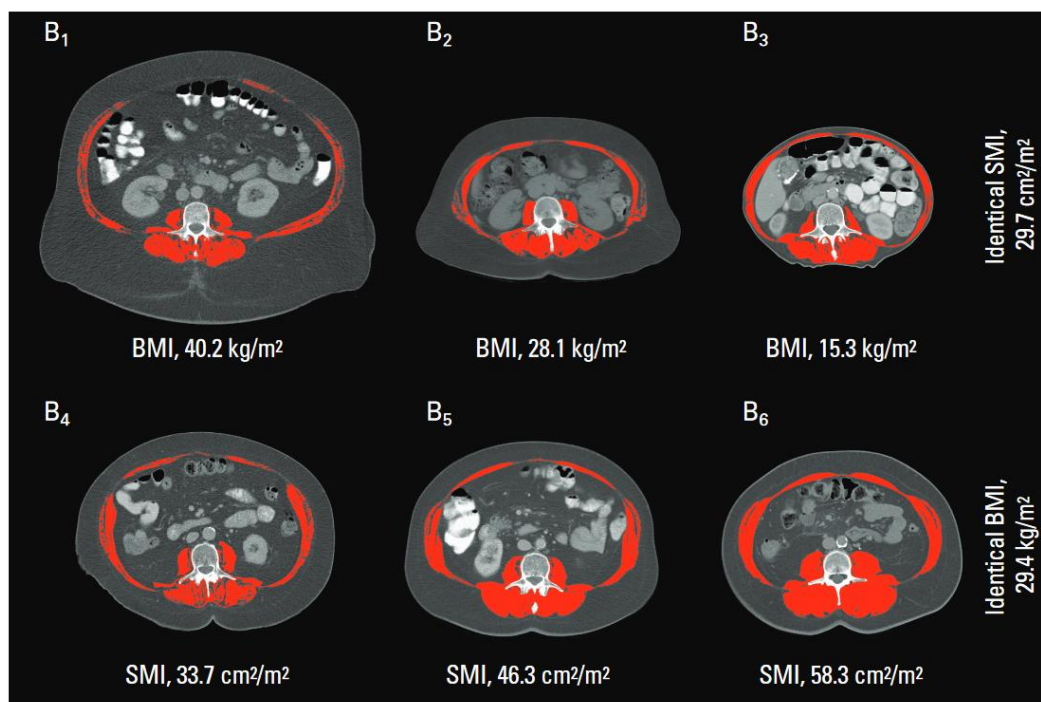


Figura 21. Diferentes tipos de composición corporal en pacientes con cáncer (123). La figura demuestra la variación en la composición corporal en pacientes con idéntico IME (29.7 cm²/m²) y diferente IMC (B₁, B₂, B₃) y pacientes con idéntico IMC (29.4 kg/m²) y diferente IME (B₄, B₅, B₆).

Hoy en día se conoce que la disminución del IME en pacientes oncológicos es responsable del aumento de la toxicidad del tratamiento antineoplásico, interrupción o reducción del tratamiento oncológico, disminución de la cicatrización de heridas post cirugía o RT, disminución del sistema inmune con aumento del riesgo de infecciones, disminución de la calidad de vida, disminución de la supervivencia, aumento de las estancias hospitalarias, y en definitiva, aumento de los gastos sanitarios (48, 50, 53). Por otro lado, se ha determinado la composición corporal medida por TC como factor predictor de la toxicidad de los tratamientos antineoplásicos, siendo en ocasiones la masa muscular un parámetro importante para determinar la dosis óptima de quimioterapia (124, 125, 126).

Por otro lado, tal como se ha explicado anteriormente, la TC es capaz de determinar también la calidad del músculo o la existencia de baja

densidad muscular (diagnosticando la mioesteatosis), también mediante las UH. Los puntos de corte establecidos son < 33 UH para las mujeres y < 41 UH para los hombres y también se determina en los músculos localizados en la región de la tercera vértebra lumbar (64, 127). Estos hallazgos son de interés en los pacientes con cáncer, debido a la relación de la mioesteatosis con la resistencia a la insulina, disminución de la capacidad funcional y muscular, así como con la disminución de la supervivencia (64, 65). En la siguiente tabla (**Tabla 15**), se muestran los puntos de corte establecidos a lo largo de la literatura, tanto para el IME bajo como para la determinación de la mioesteatosis mediante UH.

Tabla 15. Puntos de corte para la MM disminuida y mioesteatosis mediante TC

Unidades de Medida	Referencia Bibliográfica
Varones: < 36, 2 cm ² /m ²	Fujiwara N et al. NJ Hepatol, 2015
Mujeres: <29, 6 cm ² /m ²	Población japonesa
Varones: ≤ 52,4 cm ² /m ²	Prado CM et al. Lancet Oncol, 2008
Mujeres: ≤ 38,5 cm ² /m ²	Población canadiense
Varones con IMC <25 kg/m ² : < 43 cm ² /m ²	Martin L et al. JCO, 2013
Varones con IMC ≥25 kg/m ² : < 53 cm ² /m ²	Población canadiense
Mujeres: < 41 cm ² /m ² (independientemente del IMC)	
Puntos de corte Mioesteatosis mediante TC	Prado CM et al. Lancet Oncol, 2008
Varones: < 41 UH	Población canadiense
Mujeres: < 33 UH	

Fuente: *Elaboración propia*

Además de la determinación de la masa muscular y la mioesteatosis, esta herramienta también puede determinar con precisión la cantidad de tejido adiposo visceral, subcutáneo e intramuscular a nivel regional, utilizando la información proporcionada por el corte de TC a nivel de la vértebra L3. La acumulación de TAV, está asociado con aumento del riesgo del síndrome metabólico que cursa con HTA, Diabetes Mellitus tipo 2 y aumento de enfermedades cardiovasculares (64, 67). La acumulación

del TAS está relacionada con la resistencia a la insulina y aumento de Diabetes Mellitus tipo 2 (62, 64). Además, ambas localizaciones grasas se relacionan con la obesidad y el aumento del riesgo de cáncer de mama, próstata o colon (69). Por otro lado, la disminución de la MM y el aumento del tejido adiposo está relacionada con la obesidad sarcopénica (64). Por último, la disminución en todos los tejidos (tanto muscular como adiposo), está relacionada con el aumento de caquexia cancerosa (118). Hoy en día, son numerosos los estudios que indican el aumento de las complicaciones de los pacientes con cáncer que presentan una masa muscular disminuida, miosteatosis, obesidad sarcopénica o caquexia cancerosa (16, 121). En la siguiente figura (**Figura 22**) se muestran la cuantificación de un paciente oncológico, medida mediante TC.

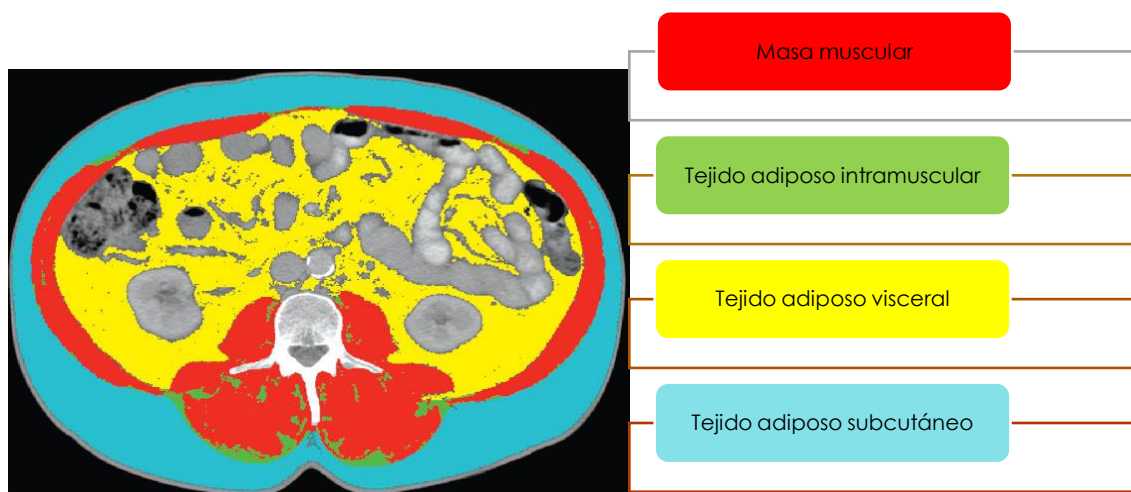


Figura 22. Ejemplo de composición corporal mediante TC a nivel de L3: determinación de la MM y diferentes tipos de tejido adiposo. Figura propia adoptada de Prado CM et al. La figura demuestra la determinación de la MM (color rojo), TAV (color amarillo), TAS (color azul) y TAIM (color verde).

Por otro lado, a pesar de que el estudio de la composición corporal mediante TC a nivel de L3 es fiable para la evaluación de la masa muscular esquelética, su disponibilidad en pacientes con neoplasias de cabeza y cuello o tórax es baja, siendo escasa la determinación de la MM mediante este método y con la necesidad de realizar una medición

extra por TC en L3 (125, 128). Por ello, debido al elevado interés que ha generado la medición de la composición corporal mediante métodos de diagnóstico por imagen en los últimos años, un estudio novedoso y reciente del año 2016 ha demostrado una buena relación entre la MM evaluada a nivel de L3 y la tercera vértebra cervical (C3), tal y cómo se observa en la **Figura 23** (129).

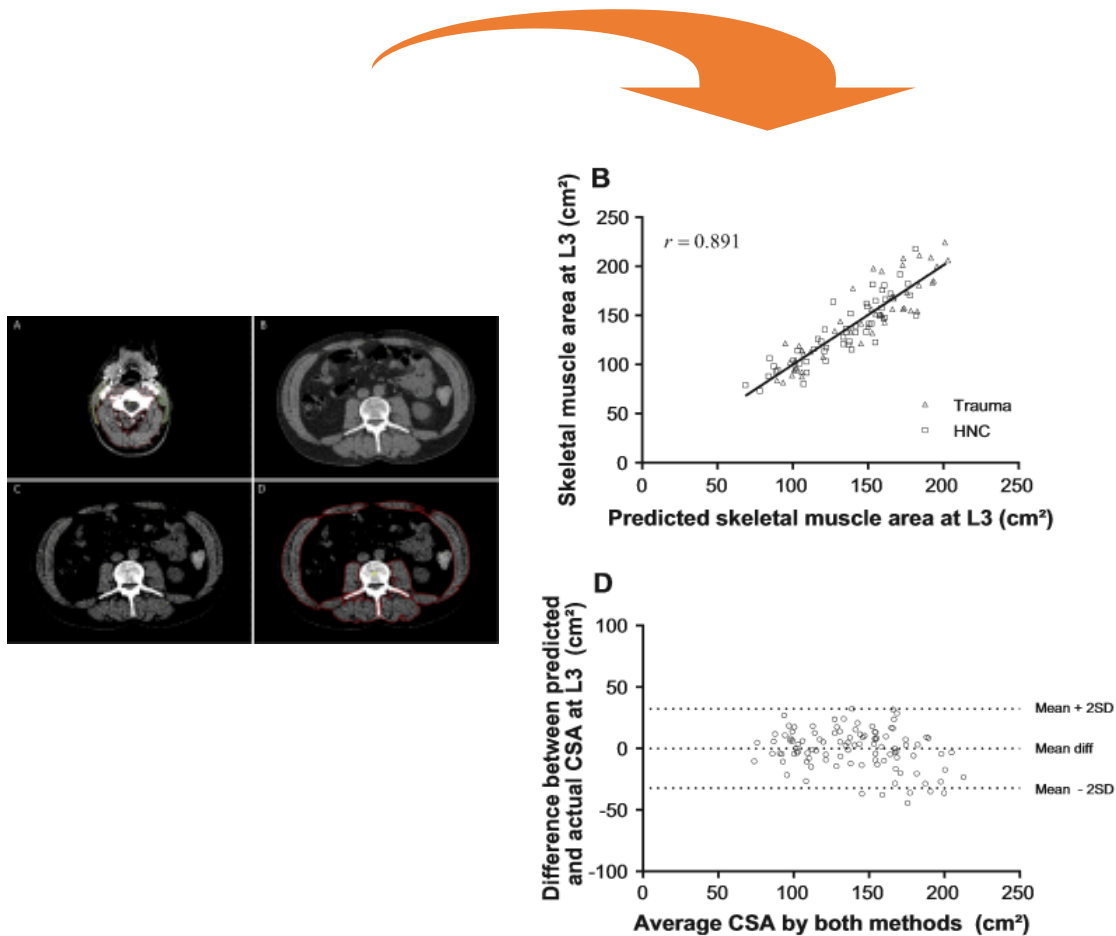


Figura 23. Correlación entre la MM medida por TC a nivel de la vértebra C3 y L3 (129)

No obstante, para establecer la relación entre la MM de ambos niveles con una fiabilidad alta ($r=0,891$, $p < 0,001$), se debe emplear una fórmula matemática que tiene en cuenta edad, el peso y el sexo del paciente. A continuación, se desarrolla la fórmula matemática utilizada (125, 129):

MME a nivel de L3 según C3 (cm²) = 27,304 + 1,363*MME a nivel de C3 (cm²) – 0,671*edad (y) + 0,640* peso (kg) + 26,442*sexo (mujer = 1, varón = 2).

El estudio a este nivel está habitualmente disponible en los pacientes con neoplasias de cabeza y cuello o tórax ya sea para el diagnóstico del tumor o la planificación del tratamiento con RT, sin necesidad de someterlos a una irradiación extra. Además, se ha utilizado la medición de la MM por TC en C3 como factor predictor de la toxicidad del tratamiento antineoplásico en pacientes con tumores de cabeza y cuello (125).

HIPÓTESIS

Los pacientes con cáncer presentan un alto riesgo de desnutrición debido a las características de la enfermedad y a los tratamientos administrados (cirugía, radioterapia y quimioterapia). Actualmente, se conoce que la determinación de la masa muscular y del tejido adiposo a nivel de la tercera vértebra lumbar se correlaciona con la masa muscular y la grasa corporal de todo el organismo. Dado el interés que ha generado la medición de la composición corporal mediante estos nuevos métodos de diagnóstico por imagen en los últimos años, así como las implicaciones de la sarcopenia en los pacientes con cáncer, **nuestras hipótesis de trabajo son:**

- Los pacientes con tumores del aparato digestivo y pulmón presentan una alteración de la composición corporal que cursa con depleción de la masa muscular, miosteatosis y obesidad sarcopénica, que se refleja a nivel de L3.
- Existe una correlación positiva entre la masa muscular determinada mediante tomografía computarizada a nivel de C3 y la masa muscular a nivel de L3, lo que permitiría utilizar la medición en C3 para determinar la pre-sarcopenia en aquellos pacientes que no dispongan de una TC a nivel abdominal.
- Existe una correlación positiva entre la masa muscular analizada a nivel de C3 y la circunferencia muscular braquial, lo que permitiría utilizar la tomografía computarizada de planificación de la radioterapia como medida fiable para detectar cambios en la composición corporal y diagnosticar de manera precoz la depleción muscular.
- La pre-sarcopenia determinada de la forma antes mencionada, se correlaciona positivamente con la funcionalidad muscular evaluada mediante la fuerza prensora de la mano, esperando que

aquellos pacientes que tengan una depleción de la masa muscular presenten también una pérdida de la fuerza.

OBJETIVOS

Este trabajo tiene como objetivo principal estudiar y determinar la composición corporal en pacientes con cáncer utilizando como herramienta principal la tomografía computarizada y otros métodos como los parámetros antropométricos, bioquímicos y dinamometría.

Para conseguir el objetivo propuesto, se llevarán a cabo los siguientes objetivos secundarios:

▪ **Objetivos secundarios:**

1. Determinar la composición corporal y diagnosticar la pre-sarcopenia y la miosteatosis en pacientes con cáncer del aparato digestivo y pulmón, utilizando como herramienta de trabajo la TC de planificación antes de iniciar el tratamiento con radioterapia.
2. Determinar la prevalencia del exceso de grasa corporal mediante la determinación del tejido adiposo visceral, subcutáneo e intramuscular en pacientes con cáncer del aparato digestivo y pulmón.
3. Analizar la correlación existente entre la masa muscular determinada a nivel de C3 y L3 en aquellos pacientes que dispongan de una TC de planificación con ambos niveles incluidos.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Pacientes

Estudio descriptivo, observacional y transversal, en el que se realizó una evaluación nutricional detallada a 150 pacientes (110 hombres y 40 mujeres) con diagnóstico de diferentes tumores: cabeza y cuello, tórax y del aparato digestivo (esófago, páncreas, estómago y vesícula biliar, recto y canal anal), que acudieron por primera vez al Servicio de Oncología Radioterápica ERESA del Hospital General Universitario de Valencia (España), desde septiembre de 2015 a marzo de 2018.

Los criterios de inclusión fueron:

- Pacientes mayores de 18 años
- Diagnóstico de neoplasia de cabeza y cuello, tórax o aparato digestivo
- Pacientes que disponían de la TC de planificación del tratamiento de RT
- Pacientes valorados antes de iniciar el tratamiento con radioterapia

Los criterios de exclusión fueron:

- Portadores de marcapasos o desfibriladores
- Portadores de prótesis metálicas
- Portadores de dispositivos médicos portátiles (ej. bombas de infusión)
- Mujeres embarazadas
- Pacientes que no disponían de parámetros antropométricos mínimos como el peso (kg) o la talla (m) en el momento de la TC de planificación
- Pacientes que presentaban imágenes de TC de mala calidad (incompletas, borrosas, cortadas o con demasiado contraste).

Un total de 21 pacientes fueron excluidos del presente estudio, debido a que 12 de ellos eran pacientes que no cooperaron para el análisis antropométrico ya que presentaban múltiples enfermedades como la demencia senil o Alzheimer con estadio ≥ 6 puntos sobre la escala de Deterioro Global de Reisberg (GDS), accidente cerebrovascular (ACV) con secuelas graves o parálisis del cuerpo post ictus o traumatismos graves. Por otro lado, otros 9 pacientes fueron excluidos debido a que no presentaron mediciones de peso ni talla en el momento de la TC de planificación de RT (pacientes en silla de ruedas o encamados). Finalmente, el estudio se realizó con 129 pacientes oncológicos, de los cuales 97 (75%) eran varones y 32 mujeres (25%), con diagnóstico de cáncer de cabeza y cuello, pulmón y diferentes tumores del aparato digestivo. Teniendo en cuenta que los factores de riesgo para el cáncer de cabeza y cuello y esófago son el tabaco y alcohol, y el tabaco para el cáncer de pulmón, estos tipos de cáncer son mucho más frecuentes en varones que en mujeres, por lo que nuestros participantes son en un 75% varones.

A todos ellos se les recogieron datos clínicos como la fecha del diagnóstico del tumor, el estadio tumoral, el método internacional de clasificación de neoplasias (TNM) desarrollado por la séptima edición de *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*, el estadio y la escala ECOG para evaluar la calidad de vida y la capacidad de desarrollar diferentes actividades del paciente con cáncer, así como datos sobre otras patologías además del cáncer (1). También se recogieron datos sobre intervenciones quirúrgicas, tipo de tratamiento, dosis de radioterapia prevista, e información sobre la administración de quimioterapia.

No obstante, al tratarse de un estudio observacional, por cuestiones logísticas y debido a las diferentes hipótesis planteadas, los pacientes

fueron divididos en 4 grupos, cada uno de ellos enfocado a analizar un objetivo planteado.

2. Plan de trabajo

Los 129 pacientes se distribuyeron en cuatro grupos diferentes (grupo 1, 2, 3 y 4). Los resultados obtenidos de los 4 grupos se han plasmado en 4 artículos científicos diferentes:

- o El **grupo 1** pertenece al artículo científico **“Measurement of body composition in cancer patients using CT planning scan at the third lumbar vertebra”**. En este grupo se analizaron 49 pacientes (33 hombres y 16 mujeres), que presentaron diferentes tumores de pulmón y del aparato digestivo, por lo que disponían de imágenes de la TC a nivel de L3. Dicha información se utilizó para determinar la MM, TAIM, TAV, TAS, así como detectar la presencia de pre-sarcopenia y miosteatosis antes de iniciar el tratamiento con RT, mediante el *software* de planificación MIM®.
- o El **grupo 2** pertenece al artículo científico **“Diagnosis of pre-sarcopenia from a single selectional crosscut at C3 region, using CT scans before radiotherapy”**. En este grupo se analizaron 37 pacientes (31 hombres y 6 mujeres), que presentaron cáncer de pulmón y tumores del aparato digestivo superior (esófago, páncreas y estómago), por lo que disponían de una TC de radioterapia extensa que englobaba tanto el nivel C3 como L3. Por ello, se utilizaron las imágenes de la TC de planificación mediante el *software* de radioterapia MIM® para correlacionar la MM entre las dos localizaciones. Por otro lado, también se diagnosticó la prevalencia de pre-sarcopenia antes de iniciar el tratamiento con RT.

- o El **grupo 3** pertenece al artículo científico ***“Tomografía computarizada a nivel de C3 y dinamometría como técnicas de diagnóstico de sarcopenia en pacientes con cáncer de cabeza y cuello”***. En este grupo también se analizaron 37 pacientes (29 varones y 8 mujeres), que presentaron diferentes neoplasias malignas de cabeza y cuello, por lo que disponían de imágenes de la TC a nivel de C3. Además, los pacientes disponían de una evaluación antropométrica detallada e información sobre la fuerza prensora de mano, realizada por una dietista – nutricionista antes de iniciar el tratamiento con RT. Dicha información se utilizó para evaluar la presencia de sarcopenia mediante la depleción de MM a nivel de C3 y dinamometría. Además, se comparó la MM en C3 con técnicas validadas en la práctica clínica habitual para diagnosticar la depleción muscular como la CMB. Por otro lado, la MM medida mediante TC se correlacionó con la dinamometría. También en este grupo, se diagnosticó la prevalencia de pre-sarcopenia, dinapenia y obesidad sarcopénica en los pacientes con tumores de cabeza y cuello antes de iniciar el tratamiento con radioterapia. Las imágenes de TC se analizaron mediante el *software* de RT MIM®.

- o El **grupo 4** pertenece al artículo científico ***“Estudio de la composición corporal mediante procedimientos actuales y nuevas técnicas de imagen en pacientes oncológicos, antes de iniciar el tratamiento con radioterapia”***. En este grupo se analizaron 22 pacientes (16 varones y 6 mujeres), que presentaron diagnóstico de diferentes tumores del aparato digestivo tanto superior como inferior, por lo que disponían de una TC a nivel de L3, además de una evaluación antropométrica detallada realizada por una dietista – nutricionista antes de iniciar el tratamiento con RT. Por otro lado, desde el servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital

General Universitario de Valencia, también se solicitó una analítica completa con diferentes parámetros bioquímicos de especial interés desde el punto de vista nutricional antes de iniciar el tratamiento con radioterapia. Además, se analizó el IME y perímetro abdominal por TC, utilizando el *software* de análisis de la composición corporal denominado *Image J*. Los datos recogidos, al igual que en los otros 3 grupos, se utilizaron para diagnosticar la malnutrición en los pacientes con cáncer antes de iniciar el tratamiento con radioterapia. No obstante, en este grupo se utilizaron las herramientas tradicionales y los parámetros bioquímicos para la determinación de la malnutrición, así como el *software Image J* para determinar la MM y PA.

3. Material

3.1. **Parámetros antropométricos**

La evaluación antropométrica de todos los pacientes fue realizada por una dietista – nutricionista durante la primera visita, tanto en el servicio de Oncología Radioterápica como en el servicio de Endocrinología y Nutrición en aquellos pacientes que fueron derivados por malnutrición antes de iniciar el tratamiento con radioterapia. A todos los pacientes del estudio se les recogieron como mínimo los siguientes parámetros antropométricos: peso (kg), talla (m), e IMC expresado en kg/m². Los valores de referencia para adultos utilizados son los establecidos por la SEEDO. Un peso adecuado corresponde a valores de IMC entre 18,5 y 24,9 Kg/m², < 18,5 de bajo peso; 25,0 kg /m² a 29,9 kg / m², sobrepeso; y ≥ 30,0 Kg/m², obesidad (130).

También se recogieron datos sobre el peso habitual (kg), peso antes de iniciar el tratamiento de RT (kg), PT (mm), CB (cm), así como el PA (cm).

Mediante estos datos se calculó el porcentaje de pérdida de peso involuntario desde el diagnóstico (%) y la CMB (cm), mediante las siguientes fórmulas (80, 98):

a) % pp = [(peso habitual - peso actual/peso habitual) x100

b) CMB = CB – (0.314 x PT)

Finalmente, para valorar las medias antropométricas, se utilizaron las tablas de Alastrúe ya que son las tablas de referencia en el ámbito nacional (80).

Las herramientas utilizadas para la toma de datos antropométricos fueron: un tallímetro y peso de la marca Seca®, plícometro Holtain skinfold Caliper® y cinta métrica antropométrica Cescorf®.

3.2. Parámetros bioquímicos

Teniendo en cuenta que diferentes parámetros bioquímicos proporcionan información sobre el estado nutricional, en el grupo 4 se recogieron los datos presentes en la última analítica que solicitada de manera rutinaria desde el servicio de Endocrinología y Nutrición antes de iniciar el tratamiento quimio-radioterápico, en aquellos pacientes derivados desde la consulta de Oncología Radioterápica por la dietista - nutricionista por problemas de desnutrición. Dichos parámetros fueron: proteínas totales (g/dL), albúmina (g/dL), glucosa en sangre (mg/dL), hemoglobina glicosilada (%), hemoglobina (g/dL), linfocitos ($10^9/L$), neutrófilos ($10^9/L$), creatinina (mg/dL), colesterol total, LDL y HDL (mg/dL), triglicéridos (mg/dL), ferritina ($\mu g/L$), hierro ($\mu g/dL$), vitamina B12 ($\mu g/mL$), ácido fólico ($\mu g/mL$), 25(OH)D3 (nmol/L), calcio (mg/dL), magnesio (mg/dL) y potasio (mEq/L). Para ello, se utilizaron diferentes tipos de analizadores y reactivos según el tipo de muestra a analizar en el servicio de Análisis Clínicos del Hospital General Universitario de Valencia (131).

3.3. 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 (103).

4. Métodos

4.1. Análisis de la composición corporal mediante TC

La TC de planificación forma parte del proceso en el que los pacientes oncológicos se someten a simulación por tomografía computarizada, necesaria para la elaboración de cualquier tratamiento con radioterapia. Por ello, todas las imágenes de nuestro estudio fueron tomadas únicamente para la elaboración de los cálculos dosimétricos para el tratamiento oncológico de RT (sin irradiación adicional), tal y cómo se observa en las **Figura 24** y **Figura 25**. En cuanto a las características de la TC, las imágenes fueron tomadas utilizando tomografía virtual mediante el modelo *SIEMENS Sensation Open* (120 KV).

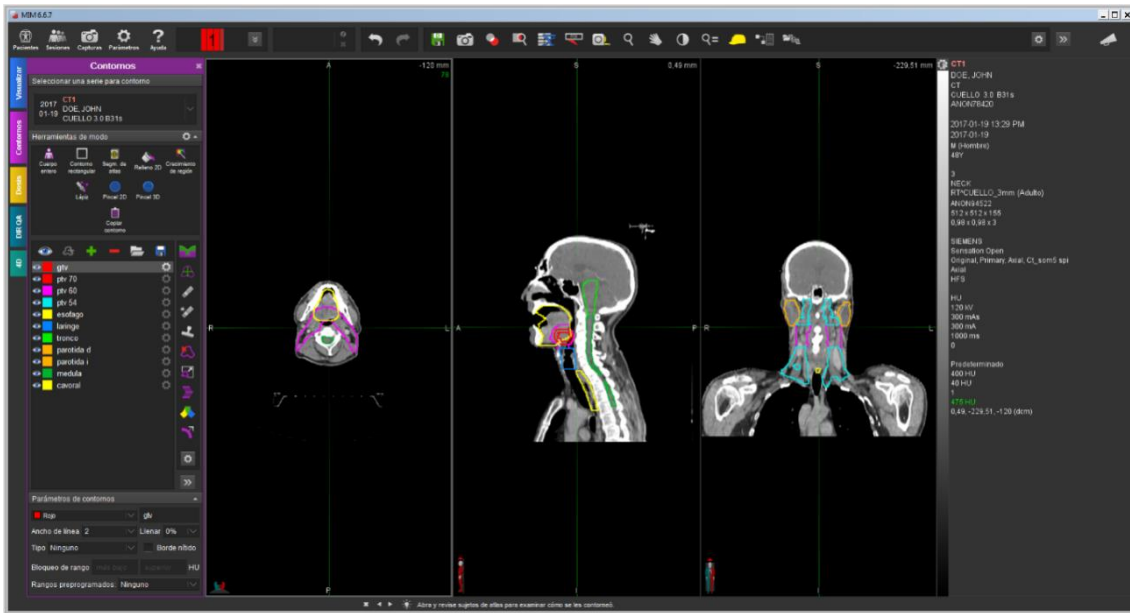


Figura 24. TC de planificación del tratamiento con radioterapia en tumores de cabeza y cuello. Fuente: Elaboración propia (Servicio de Radioterapia de ERESA del Hospital General Universitario de Valencia).

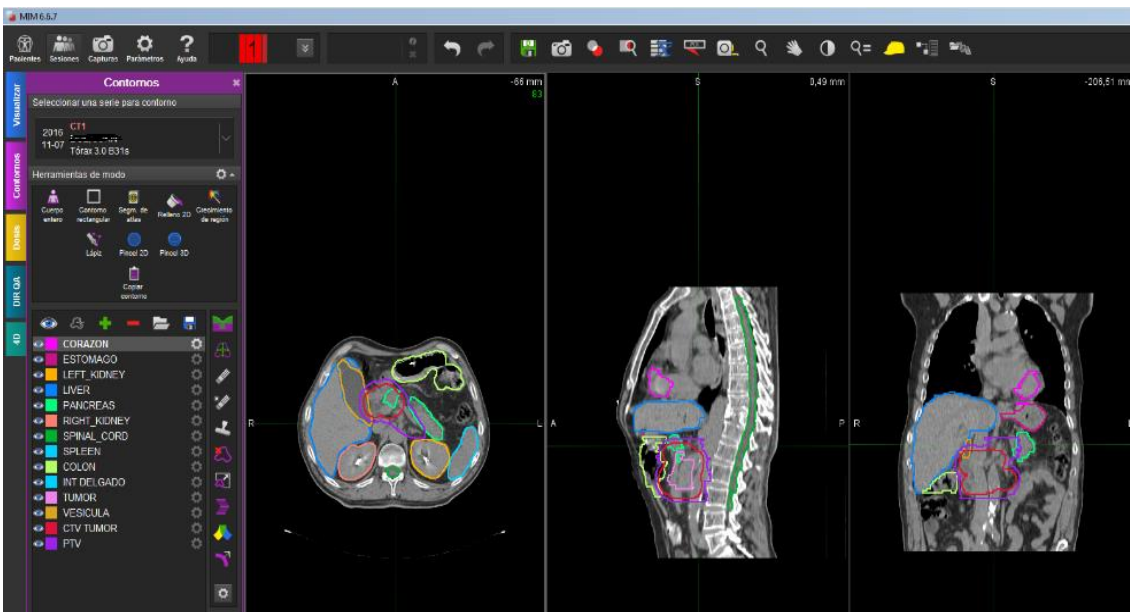


Figura 25. TC de planificación del tratamiento con radioterapia en tumores del aparato digestivo. Fuente: Elaboración propia (Servicio de Radioterapia de ERESA del Hospital General Universitario de Valencia).

En cuanto al software de determinación de la composición corporal, en los primeros 3 artículos, las imágenes de TC se analizaron con el software de contorneado de radioterapia (MIM® 6.7 Inc. Cleveland, OH), presente en el Departamento de Oncología Radioterápica ERESA del Hospital

General Universitario de Valencia. Se trata de una herramienta muy completa disponible en muchos servicios de RT, que además permite determinar la composición corporal. Debido a esta ventaja, otros autores también lo han utilizado para determinar la composición corporal en pacientes con cáncer en sus centros de trabajo (132).

Por otro lado, en el último artículo, las imágenes de TC fueron analizadas mediante el software *National Institutes of Health ImageJ* (NIH ImageJ), tanto para la determinación de MM como del PA (119). Las imágenes del 4º grupo de pacientes fueron importadas al sistema *Digital Imaging and Communications in Medicine* (DICOM®) tras la realización del TC de planificación de la RT y exportadas al software *NIH ImageJ*, para la valoración de las imágenes.

A continuación, se detallará la metodología de trabajo de todos los parámetros determinados mediante la composición corporal mediante TC:

4.1.1. Determinación de la composición corporal en L3 a partir de la TC de RT

Mediante un único corte transversal se analizó la composición corporal (MM, TAIM, TAV, TAS) en la tercera vértebra lumbar, en función de diferentes UH, siendo: - 29 + 150 para MM, - 190 - 30 para TAS/TAIM, y - 150 a - 50 para el TAV (64) (114) (131).

La imagen elegida para el único corte transversal fue aquella donde se visualizaban de manera clara ambas "apófisis transversas", que normalmente coincide justo en medio de la vértebra L3. Aquellas imágenes de mala calidad, borrosas, cortadas o incompletas no fueron incluidas en el estudio (**Figura 26**).

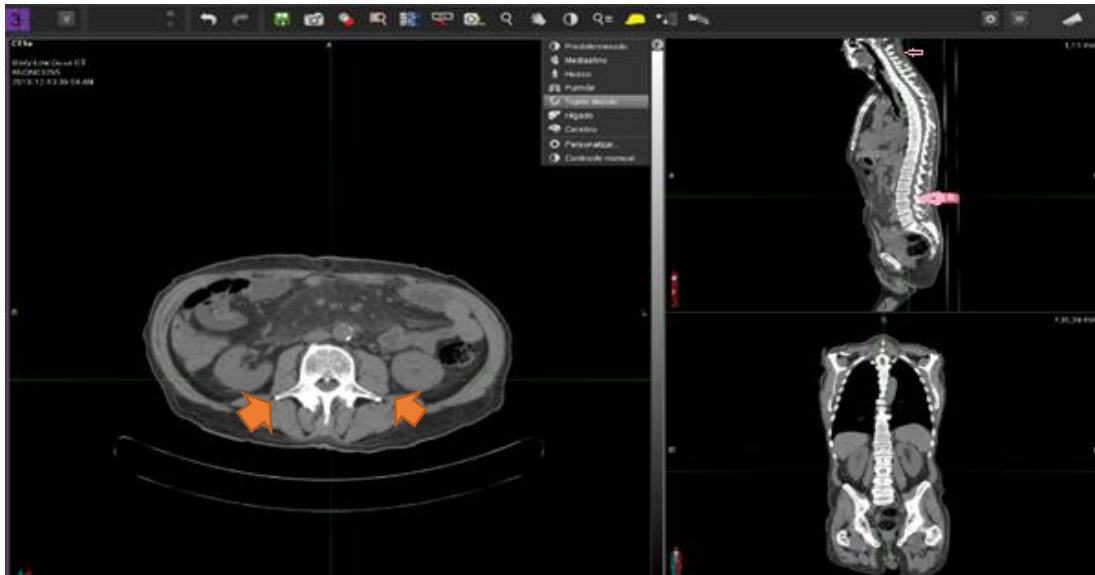


Figura 26. Ejemplo de imagen elegida para la determinación de los cortes en L3. La imagen elegida fue aquella con ambos ápices vertebrales claramente visibles (tal y cómo muestran las flechas en la imagen), sin cortes, artefactos, ni borrosas, y que normalmente coincide justo a mitad de la tercera vértebra lumbar. Fuente: Elaboración propia (Servicio de Radioterapia de ERESA del Hospital General Universitario de Valencia).

La MM (cm²) se calculó automáticamente sumando píxeles de tejido y dividiendo por el volumen de corte establecido (131). Los músculos delineados para la MME fueron el músculo transverso abdominal, oblicuo externo, oblicuo interno, psoas, recto abdominal, cuadrado lumbar y el músculo erector de la columna, tal y como se indica en varios estudios (133, 134).

En la siguiente imagen (**Figura 27**), se muestra la valoración de la MME en nuestros pacientes y la localización de cada uno de los músculos indicados anteriormente en la tercera vértebra lumbar.



Figura 27. Determinación de la MME a partir de L3. A continuación se detallan cada uno de los músculos o grupos musculares presentes en L3: color morado: oblicuo externo/interno y transverso abdominal; color verde: recto abdominal; color rojo: psoas, color azul: cuadrado lumbar; color amarillo: erector de la columna espinal. Fuente: Elaboración propia (Servicio de Radioterapia de ERESA del Hospital General Universitario de Valencia).

Ejemplo de determinación de la MME en L3 (cm²):

Datos MIM® tras la delineación de la MM en L3:

- Volumen total delineado: 46,67 ml (el dato aparece en la parte izquierda)
- Espesor de corte TC: 3 mm (el dato aparece en la parte derecha)



$$\text{MME en L3} = 46,67 \text{ (ml)} : 0,3 \text{ (cm)}$$

$$\text{MME en L3} = 155,56 \text{ (cm}^2\text{)}$$

A continuación, para una valoración más detallada de la composición corporal, también se determinó el TAV, TAS y TAIM a nivel de la vértebra L3. Para su valoración, se sumaron nuevamente los píxeles de cada tejido y se dividieron por el volumen de corte establecido (131).

En la **Figura 28**, se muestra un ejemplo de cómo se midieron las diferentes áreas de tejido con el software MIM®, incluyendo MM, TAIM, TAV y TAS.

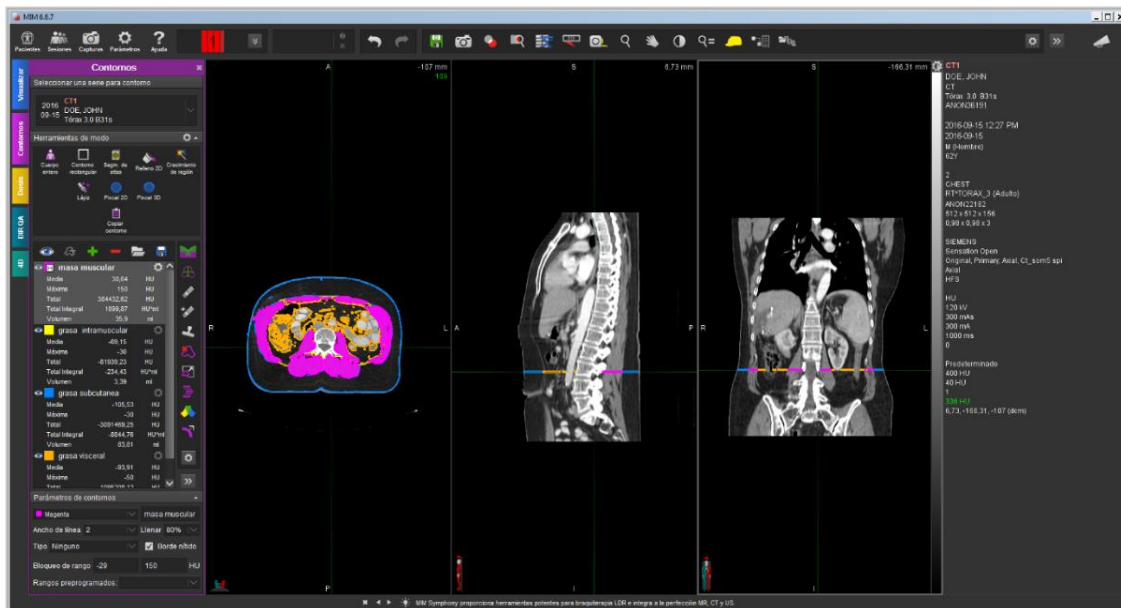


Figura 28. Análisis de la composición corporal en L3 mediante TC. La determinación de cada tejido se realizó mediante las diferentes UH, siendo: $-29 + 150$ para MM (color rosa), $-190 - 30$ para TAS (color verde) e IMAT (color amarillo), y -150 a -50 para el TAV (color azul). Después del proceso de contorneado, las áreas de sección transversal de los tejidos (cm^2) se calcularon automáticamente sumando los píxeles del tejido y dividiendo por el volumen de superficie. Fuente: Elaboración propia. (Servicio de Radioterapia de ERESA del Hospital General Universitario de Valencia).

Por último, se determinó la densidad muscular de acuerdo con UH de la MME determinada en L3. A mayor densidad, mayor infiltración grasa dentro de los músculos, por lo que la densidad muscular disminuirá (64). Este hecho hace que la densidad muscular pueda medirse de acuerdo con las UH de la masa musculoesquelética. La determinación de la DM en L3 la calcula directamente el software de RT MIM®. Los puntos de corte establecidos para la densidad muscular baja o mioesteatosis son < 33 para las mujeres y < 41 para los hombres (64, 65).

4.1.2. Determinación de la composición corporal en C3 a partir de la TC de RT

Mediante una única imagen radiológica a través de tomografía computarizada para la planificación del tratamiento con RT y utilizando el software MIM®, se analizó el músculo esquelético en la tercera vértebra

cervical en función de diferentes UH, siendo desde -29 UH hasta +150 UH para tejido muscular. Los músculos delineados para la MME de C3 fueron el músculo esternocleidomastoideo y los paravertebrales (125, 129).

Además, en el grupo 3 de pacientes, se determinó el tejido adiposo intermuscular para más información sobre la composición corporal de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello, también mediante UH. Los puntos de corte establecidos para el tejido adiposo intramuscular son -190 hasta -30 UH (64, 129). Al igual que para la determinación de la MME en L3, las áreas transversales (cm^2) se calcularon sumando píxeles de tejido y dividiendo por el volumen de corte (131). En la **Figura 29**, que se muestra a continuación, se observa la determinación de la MME a nivel de C3 mediante TC.

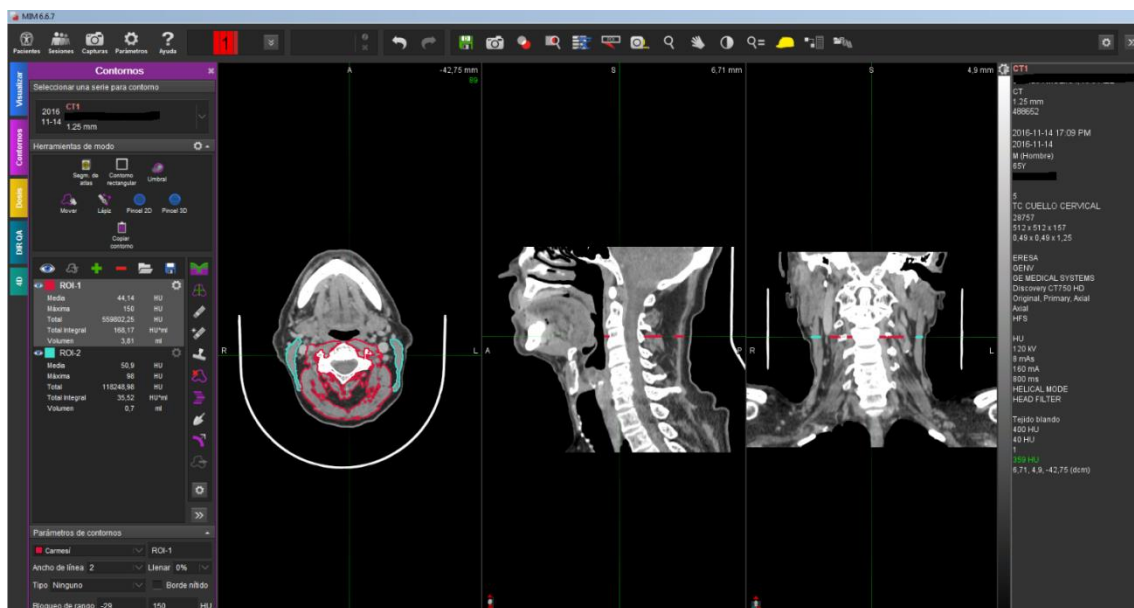


Figura 29. Medición de la MME a nivel de C3 mediante TC. El análisis la MME se realizó al contornear mediante UH (siendo -29 UH + 150 UH para la MM), el músculo esternocleidomastoideo (color azul) y los músculos paravertebrales (color rojo). Fuente: Elaboración propia. (Servicio de Radioterapia de ERESA del Hospital General Universitario de Valencia).

Ejemplo de determinación de la MME en C3 (cm^2):

Datos MIM® tras la delineación de la MM en C3:

- Volumen total delineado: 3,81 ml + 0,7 ml (el dato aparece en la parte izquierda)
- Espesor de corte TC: 1,25 mm (el dato aparece en la parte derecha)



$$\text{MME en C3} = 4,51 \text{ (ml)} : 0,125 \text{ (cm)}$$

$$\text{MME en C3} = 4,01 \text{ (cm}^2\text{)}$$

4.1.3. Estimación de la MME en L3 a partir de C3

Una vez determinada la MME (cm²) a nivel de C3 obtenida mediante el TC, se estimó la MME a nivel de L3 mediante una fórmula matemática desarrollada que demostró tener una correlación positiva entre ambos niveles ($R^2 = 0,891$, $p < 0.001$), tal como mostraron el grupo de trabajo llevado a cabo por Swartz JE y cols. por primera vez en el año 2016 (125, 129):

Fórmula matemática empleada para la determinación de la MME en L3 a partir de C3 (cm²) = 27,304 + 1,363 * MME en C3 (cm²) – 0,671* Edad + 0,640 * peso (kg) + 26,442 * sexo (varón = 2; mujer = 1).

Ejemplo de determinación de la MME en L3 a partir de C3 (cm²):

- Varón de 66 años
- Antropometría del paciente en el momento de la TC de planificación: talla: 1,65 m; peso: 68,84 kg
- MME determinada en C3: 44,99 cm²



$$\text{MME en L3 (cm}^2\text{)} = 27,304 + (1,363 \times 44,99) - (0,671 \times 66) + (0,640 \times 68,84) + (26,442 \times 2)$$

$$\text{MME en L3 (cm}^2\text{)} = 27,304 + 61,321 - 44,286 + 44,058 + 52,844$$

$$\text{MME en L3} = 141,241 \text{ (cm}^2\text{)}$$

4.1.4. Determinación del IME lumbar (cm²/m²) y presarcopenia

Dada la elevada correlación de la MME en la vértebra L3 con la MME total del organismo, en todos los pacientes del estudio se determinó el IME lumbar. El IME (cm²/m²), se calculó a través de la MME obtenida en L3 (cm²) normalizada por la altura al cuadrado del paciente (expresada en m²). A continuación, se detalla la fórmula utilizada:

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

Los puntos de corte establecidos actualmente para el diagnóstico de masa muscular disminuida o pre-sarcopenia en los pacientes con cáncer son: IME ≤ 41 cm² / m² para mujeres, ≤ 53 cm² / m² para hombres con IMC ≥ 25 y ≤ 43 cm² / m² para hombres con IMC < 25 Kg / m² (135).

Ejemplo de determinación del IME lumbar (cm²/m²):

- Varón de 66 años
- Antropometría del paciente en el momento del TC de planificación: talla: 1,65 m; peso: 68,84 kg
- MME determinada en C3: 44,99 cm²
- MME determinada en L3: 141,241 cm²



Determinación del IME (cm²/m²):

$$\text{IME en L3 (cm}^2/\text{m}^2) = 141,241/1,65^2$$

$$\text{IME en L3 (cm}^2/\text{m}^2) = 141,241/3,3$$

$$\text{IME en L3} = 42,8 \text{ (cm}^2/\text{m}^2)$$

Determinación del IMC (kg/m²):

$$\text{IMC (kg/m}^2) = \text{peso} / \text{altura}^2$$

$$\text{IMC (kg/m}^2) = 68,84/1,65^2$$

$$\text{IMC} = 25,29 \text{ kg/m}^2$$

**Paciente con
IME disminuido (pre-sarcopenia)**

4.1.5. Análisis del perímetro abdominal mediante cortes TC

Las imágenes de TC analizadas con el software *Image J*, se determinaron siguiendo paso a paso las instrucciones del artículo elaborado por grupo de Gómez - Pérez y cols. tanto para la determinación de la MM como del perímetro abdominal mediante dicho software (119). En **la Figura 30** se muestra un ejemplo de la determinación del PA a través de la TC.



Figura 30. Análisis del PA mediante cortes TC a nivel de L3. La determinación del perímetro se lleva a cabo mediante forma automática siguiendo las instrucciones del artículo elaborado por Gómez Pérez S. y cols. Utilizando el software *Image J* (119).

4.2. Análisis estadístico

Las variables se resumieron mediante la media, desviación estándar (DS), mediana, intervalo intercuartil (Q) 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. Para encontrar asociaciones entre el perímetro muscular branquial con el índice músculo esquelético y la pérdida de peso, se ajustó una regresión lineal.

Se realizó la prueba de Shapiro-Wilk para analizar el supuesto de normalidad. Se realizó T - Student para variables continuas y Chi cuadrado para variables binarias. Sólo $p < 0,05$ fue considerado estadísticamente significativo. 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 Hospital General Universitario General de Valencia, como por la Unidad de Bioestadística del Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital La Fe de Valencia.

5. Consideraciones éticas

En este estudio no se ha llevado a cabo experimentos con humanos ni animales y los procedimientos cumplían con los reglamentos del Comité de Ética e Investigación Clínica (CEIC) y la Asociación Médica Mundial y Declaración de Helsinki. Por otro lado, los datos de las personas necesarias para el estudio se manejaron de manera anónima.

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 e Investigación del Hospital General Universitario de Valencia (**Anexo 1**). 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

1. Medición de la composición corporal en pacientes oncológicos mediante la TC de planificación a nivel de la tercera vértebra lumbar

En la siguiente tabla (**Tabla 16**), se muestran detalladamente las características clínicas y demográficas de cada uno de los 49 pacientes con tumores de pulmón y del aparato digestivo (33 varones y 16 mujeres) incluyendo: estadio tumoral, localización del tumor, enfermedades secundarias al cáncer y el tipo de tratamiento pautado.

Tabla 16. Características clínicas y demográficas de los pacientes con mediciones mediante TC en L3

Características clínicas de las variables	Número de casos (%)	
Edad media (rango)	65 (32 – 84)	
Sexo	Varones 33	(67%)
	Mujeres 16	(33%)
Estadio del tumor	EI 3	(6,12%)
	EII 10	(20,41%)
	EIII 32	(65,31%)
	EIV 4	(8,16%)
Localización del tumor	Pulmón 14	(28,57%)
	Esófago 10	(20,41%)
	Estómago 9	(18,37%)
	Páncreas 6	(12,24%)
	Vesícula biliar 3	(6,12%)
	Recto 5	(10,20%)
	Canal anal 2	(4,08%)
Patologías secundarias:		
HTA ^a	16	(32,65%)
DL ^b	10	(20,41%)
DM ^c	9	(18,37%)
Hipotiroidismo	2	(4,08%)
EPOC ^d	4	(8,16%)
Esófago de Barret	2	(4,08%)
TB ^e	1	(2,04%)
Osteoporosis	2	(4,08%)
Parkinson	1	(2,04%)
Gastritis	1	(2,04%)
VIH ^f	1	(2,04%)

VHC ^g	1	(2,04%)
Tipo de tratamiento	Curativo	(95,92%)
	NeoadyuvanteQT-RT	(18,37%)
	AdyuvanteQT-RT	(30,61%)
	ComitanteQT-RT	(40,82%)
	Radical	(6,12%)
	Paliativo	(4,08%)

^a**HTA:** Hipertensión Arterial

^b**DL:** Dislipemia

^c**DM:** Diabetes Mellitus

^d**EPOC:** Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

^e**TB:** Tuberculosis

^f**VIH:** Virus de Inmunodeficiencia Humana

^g**VHC:** Virus de la Hepatitis C

Tal y como se indica en la tabla, la edad media de los pacientes fue de 65 (rango 32 - 84) años, de los cuales el 67% (n=33) eran varones y el 33% (n=16) eran mujeres. Los pacientes oncológicos presentaron diferentes tipos de tumores malignos, con la siguiente distribución: cáncer de pulmón (28,57%) esófago (20,41%), estómago (18,37%), páncreas (12,24%), vesícula biliar (6,12%), recto (10,20%) y canal anal (4,08%). Teniendo en cuenta los antecedentes patológicos, la tabla anterior muestra que el 32,65% de los pacientes padecía HTA (siendo ésta la enfermedad secundaria más común), el 32,65% padecía DL y el 18,37% Diabetes Mellitus.

Por lo que se refiere a las características antropométricas de los pacientes de este grupo antes de iniciar el tratamiento con radioterapia, el peso medio fue 66,75 (\pm 11,25) kg y el IMC 24,66 (\pm 3,98) kg/m². Teniendo en cuenta la distribución por sexo de las características antropométricas, el peso medio de las mujeres fue de 60,9 (\pm 10,09) kg, estando la mayoría dentro del normopeso según el IMC, con un promedio de 24,23 (\pm 4,24) kg/m². En cuanto a los varones, el peso medio fue 69,98 (\pm 10,44) kg, y al igual que las mujeres, la mayoría de los varones también se clasificaron

dentro de la normalidad de acuerdo con IMC, con un valor medio de 24,83 (\pm 3,90) kg/m².

En cuanto a términos de composición corporal a nivel de L3 mediante tomografía computarizada, este grupo de pacientes disponían de imágenes de TC a nivel de L3 para la planificación del tratamiento con RT debido a la localización del tumor. La información del TC de planificación se utilizó para determinar la MM, TAIM, TAV, TAS, así como detectar la presencia de pre-sarcopenia y miosteatosis antes de iniciar el tratamiento antineoplásico. La siguiente tabla (**Tabla 17**), muestra en detalle el análisis de la masa muscular y masa grasa, realizado por tomografía computarizada en pacientes oncológicos antes de iniciar el tratamiento con radioterapia.

Tabla 17. Análisis de la composición corporal mediante TC a nivel de L3

	Edad (años)	Peso (kg)	IMC ^a (kg/m ²)	MM ^b (cm ²)	IME ^c (cm ² /m ²)	TAS ^d (cm ²)	TAV ^e (cm ²)	TAIM ^f (cm ²)	DM ^g (UH)
Media	65,10	66,75	24,63	123,82	45,51	131,92	133,19	11,29	29,02
DS	11,62	11,25	3,98	34,01	10,33	76,80	85,28	12,86	8,66
Mediana	66	66	24,83	121,17	45,37	114,17	109,00	6,90	29,32
Q₂₅	56,50	59,40	22,34	100,72	40,38	75,03	74,29	3,55	22,78
Q₇₅	73,50	75,50	26,26	145,87	52,00	180,77	184,37	13,90	34,43

^aIMC (kg/m²): Índice de Masa Corporal

^bMM_{L3} (cm²): Masa Musculoesquelética en L3 = Suma de los distintos músculos presentes en L3 dividido por el grosor de corte de la TC.

^cIME lumbar (cm²/m²): Índice Musculoesquelético = [MM en L3/(estatura)]²

^dTAS (cm²): Tejido Adiposo Subcutáneo en L3 = Tejido adiposo entre el músculo y la piel (UH - 190 a - 30), dividido por el grosor del corte de la TC.

^eTAV (cm²): Tejido Adiposo Visceral en L3 = Grasa que rodean los órganos (UH -150 a - 50), dividido por el grosor del corte de la TC.

^fTAIM (cm²): Tejido adiposo intramuscular en L3 = Grasa entre y dentro de los grupos musculares (UH -190 a -30) dividido por el grosor del corte CT.

^gDM (UH): Densidad Muscular

El promedio de la MM fue 123,81 (\pm 34,01) cm², del TAS 131,92 (\pm 76,80) cm², del TAV 133,19 (\pm 85,28) cm², y del TAIM 11,29 (\pm 12,86) cm². Por otro lado, los pacientes con cáncer presentaron frecuentes anomalías del músculo esquelético. La media del IME fue de 45,51 (10,33) cm/m², estando disminuido en el 46,94% de la muestra; 8 mujeres (50%) y 15 varones (45,45%). De todas las mujeres con IME por debajo del punto de corte, el 12,50% de ellas tenían un IMC de < 25kg/m², y el 37,50% tenían un IMC \geq 25 kg/m², siendo estas últimas consideradas como pacientes con obesidad sarcopénica. Por el contrario, de todos los varones con IME por debajo del rango, el 12,12% tenían un IMC < 25 kg/m² y el 33,33% tenían un IMC \geq 25 kg/m², siendo estos últimos también considerados como pacientes con obesidad sarcopénica. Teniendo en cuenta estos datos, un total de 17 pacientes (34,69%), presentaron sarcopenia a pesar de tener sobrepeso u obesidad. Por otro lado, el 50% de las mujeres y 54,54% de los varones tuvieron una MM disminuida con un IMC dentro de la normalidad (**Figura 31**).

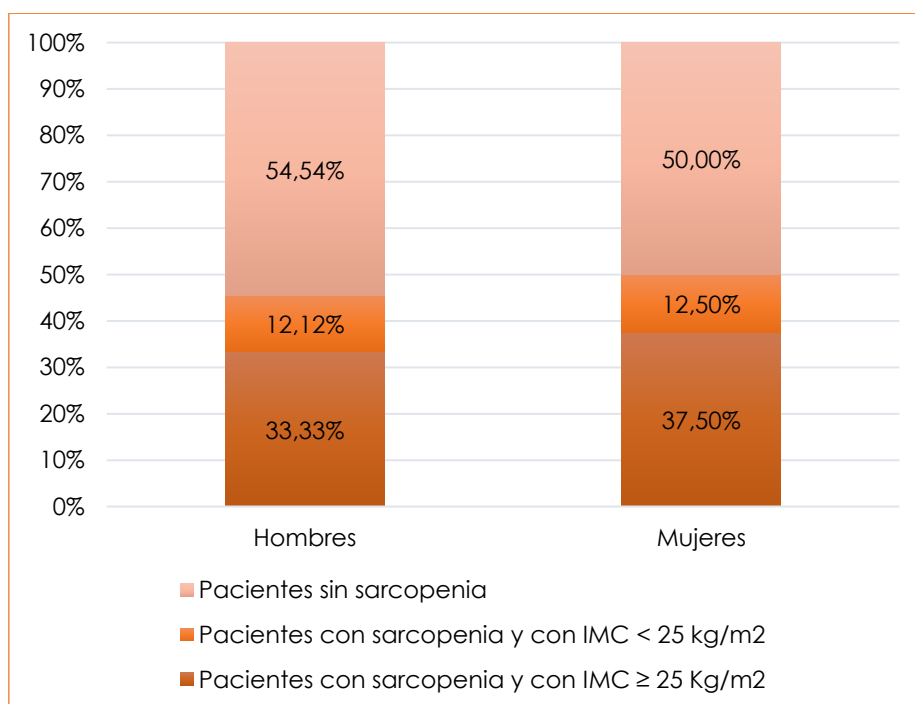


Figura 31. Distribución del IME (cm²/m²) analizado mediante TC por sexo.

En cuanto a la atenuación media del músculo esquelético, la media fue de 29,02 (\pm 8,66) UH. Este hecho muestra que la mioesteatosis estuvo presente en el 89,79% de los pacientes; 13 mujeres (81,25%) y 31 varones (93,94%). Por otro lado, el 6,06% de los varones y el 18,75% de las mujeres tenían una DM dentro de la normalidad (**Figura 32**).

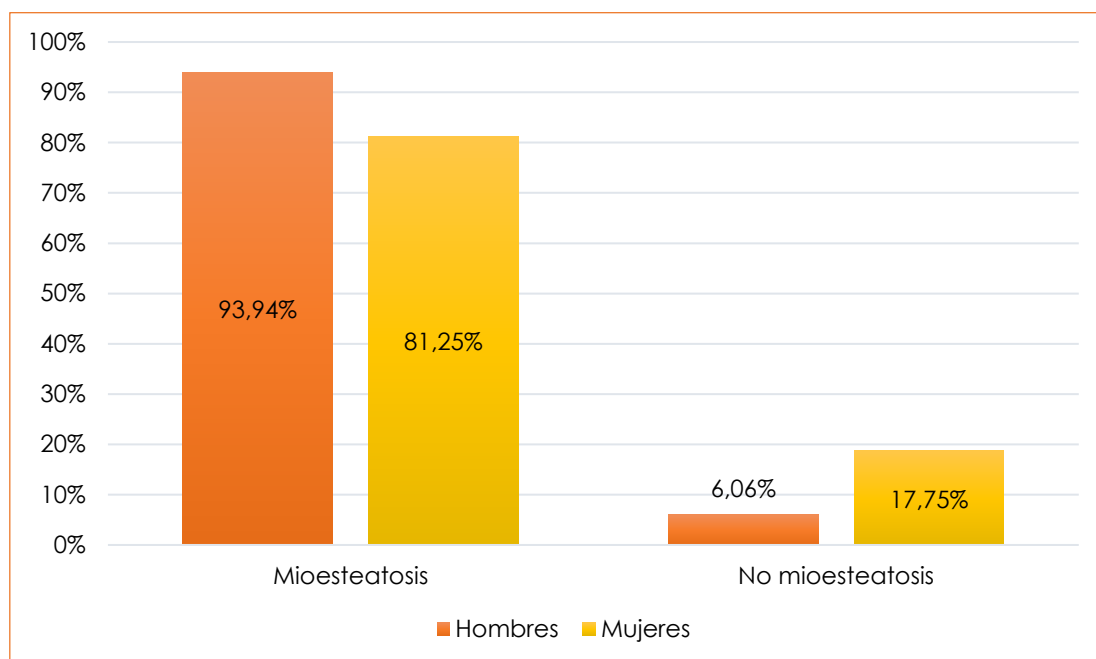


Figura 32. Prevalencia de mioesteatosis en pacientes oncológicos analizada mediante TC. Distribución por sexo

Por último, en la **Figura 33** y **34**, se muestran dos pacientes con diferente composición corporal analizada mediante la TC de planificación antes de iniciar el tratamiento con radioterapia.

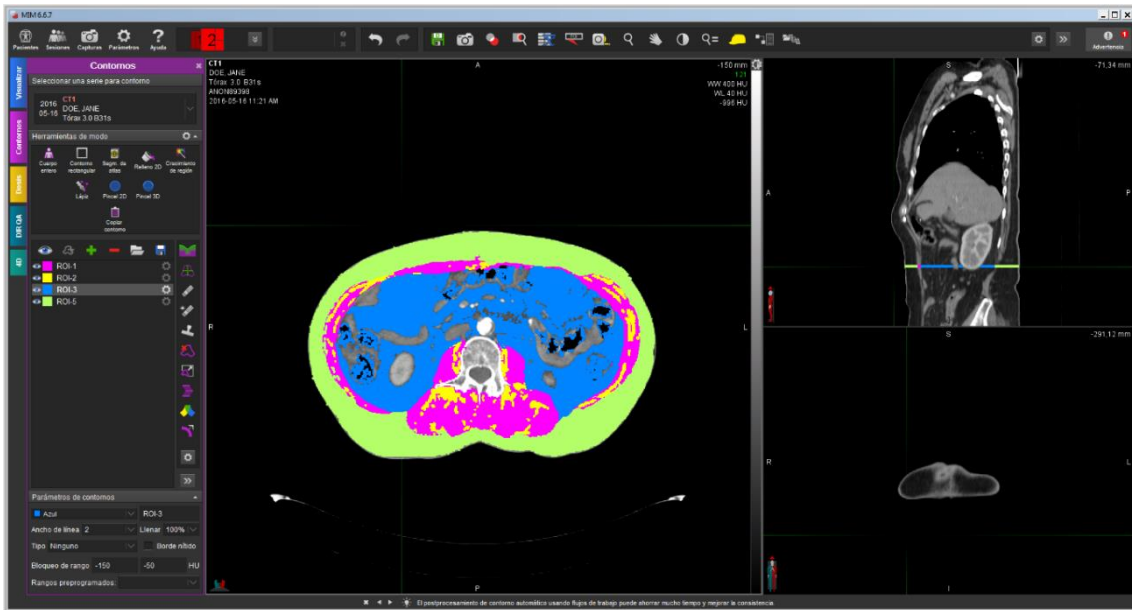


Figura 33. Paciente con obesidad visceral, miosteatosi y baja MM. Los colores indican: MM (color rosa), TAV (color azul), TAS (color verde) y TAIM (color amarillo).

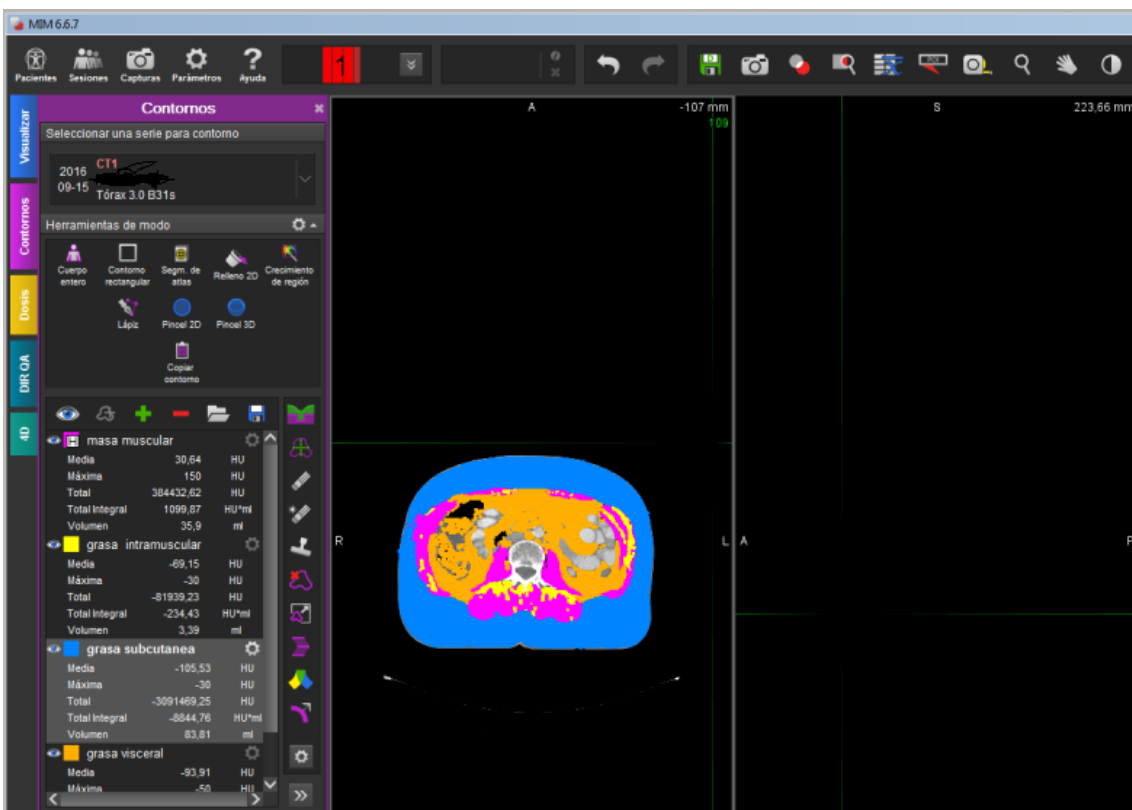


Figura 34. Paciente con obesidad subcutánea, miosteatosi y baja MM. Los colores indican: MM (color rosa), TAV (color naranja), TAS (color azul) y TAIM (color amarillo).

2. Diagnóstico de pre-sarcopenia mediante un único corte en C3 utilizando el TC de planificación de radioterapia

En la siguiente tabla (**Tabla 18**), se muestran detalladamente las características clínicas y demográficas de cada uno de los 37 pacientes con cáncer de pulmón y del aparato digestivo de este grupo, incluyendo: TNM, estadio tumoral, localización del tumor, enfermedades secundarias al cáncer y el tipo de tratamiento pautado.

Tabla 18. Características clínicas y demográficas de los pacientes con mediciones mediante TC en C3 y L3

Características clínicas de las variables		Número de casos (%)
Edad media (rango)	65 (44 – 86)	
Sexo	Varones 31 Mujeres 6	84% 16%
TNM^a	T-clasificación: T1 – T2 (6) T3- T4 (31) N-clasificación: N0 - N1 (15) N2 - N3 (22) M-clasificación: M0 (34) M1 (3)	(16,21%) (83,79%) (40,54%) (49,46%) (91,89%) (8,11%)
Estadio tumoral	EI 2 EII 5 EIII 23 EIV 7	(5,40 %) (13,51%) (62,16%) (18,91%)
Localización del tumor	Páncreas 1 Estómago 1 Esófago 12 Pulmón 23	(2,70%) (2,70%) (32,43%) (62,16%)
Patologías secundarias		
HTA ^b	14	(37,83%)
DM ^c	7	(18,91%)
DL ^d	6	(16,21%)
EPOC ^e	5	(13,51%)
HBP ^f	3	(8,11%)
EAOC ^g	2	(5,40%)
VIH ^h	1	(2,70%)
Esófago de Barret	1	(2,70%)
Epilepsia	1	(2,70%)
Parkinson	1	(2,70%)
Hipotiroidismo	1	(2,70%)

Tipo de tratamiento	Curativo	(95,92%)
	QT - RT Neoadyuvante	(18,37%)
	QT - RT Adyuvante (14)	(28,57%)
	QT - RT Radical (20)	(40,82%)
	Radical (3)	(6,12%)
	Adyuvante (1)	(2,04%)
	Paliativo	(4,04%)

^a**TNM**: Clasificación de los tumores malignos; Tamaño del tumor primario (T), afectación de ganglios regionales (N), presencia de metástasis a distancia (M)

^b**HTA**: Hipertensión arterial

^c**DM**: Diabetes Mellitus

^d**DL**: Dislipemia

^e**EPOC**: Enfermedad Pulmonar Crónica Obstructiva

^f**HBP**: Hiperplasia Benigna de próstata

^g**EAOC**: Enfermedad arterial obstructiva crónica

^h**VIH**: Virus de la Inmunodeficiencia Humana

Tal y como se indica en la tabla, la edad media de los pacientes fue de 66 (rango 44 - 86) años, de los cuales el 84% (n=31) eran varones y el 16% (n=6) eran mujeres. Los pacientes oncológicos de este grupo presentaron diferentes tipos de tumores malignos, con la siguiente distribución: el 62,16% presentaron cáncer de pulmón y el 37,84% restante presentaron diferentes tumores del aparato digestivo. Por otro lado, el estadio E-III fue el estadio más común (62,16%), y el 8,11% presentaron metástasis a distancia. Teniendo en cuenta los antecedentes patológicos, se han tomado en consideración aquellas enfermedades crónicas que repercuten en el tratamiento nutricional de los pacientes. La tabla anterior muestra que el 37,87% de los pacientes padecía HTA (siendo ésta la enfermedad secundaria más común), el 18,91% padecían Diabetes Mellitus y el 16,21% DL como patologías más comunes.

En cuanto a las mediciones de la composición corporal, en este grupo se utilizaron las imágenes de la planificación del tratamiento para correlacionar la MM presente a nivel de C3 y a nivel de L3, ya que, debido a la localización del tumor, la TC de RT englobaba ambas localizaciones. A continuación, en la **Tabla 19** se muestran los resultados de composición corporal según el sexo de los pacientes.

Tabla 19: Determinación la MME a nivel de C3 y L3 mediante TC

	Edad (años)	Peso (kg)		MM C3 ^b (cm ²)	MM en L3 según fórmula ^c (cm ²)	IME C3 ^d (cm ² /m ²)	MM L3 ^e (cm ²)	IME L3 ^f (cm ² /m ²)
Media	66,11	68,84	25,28	44,99	137,57	49,77	135,49	49,07
DS	11,66	12,21	4,39	8,45	24,48	6,42	26,43	7,69
Mediana	65,00	72,00	24,76	43,80	136,65	49,64	135,50	47,93
Q₂₅	59,00	60,90	22,66	39,03	124,42	45,17	109,50	42,82
Q₇₅	75,00	76,50	28,40	50,00	158,63	53,57	156,60	52,69

^a**IMC (kg/m²):** Índice de Masa Corporal

^b**MM determinada a nivel de C3 (cm²):** Masa muscular determinada en C3 = suma de los músculos paravertebrales y esternocleidomastoideo dividido por la superficie de corte de la TC.

^c**MM L3 (cm²) según la fórmula:** Masa muscular determinada en L3 a partir de C3 mediante la fórmula matemática desarrollada → MM en L3 a partir de C3 = [27,304 + 1,363 * MM medida en C3 (cm²) - 0,671 * edad (años) + 0,640 * peso (kg) + 26,442 * sexo] (Sexo = valor "1" para sexo femenino y valor "2" para sexo masculino).

^d**IME cervical cm²/m²):** Índice musculoesquelético cervical = {[27,304 + 1,363 * MM medida en C3 (cm²) - 0,671 * edad (años) + 0,640 * peso (kg) + 26,442 * sexo] / (altura)}²

^e**MM L3 (cm²):** Masa muscular determinada en L3 = suma del músculoespinal, transverso abdominal, oblicuo interno y externo y recto abdominal, dividido por la superficie de corte de la TC.

^f**IME lumbar (cm²/m²):** Índice musculoesquelético lumbar = [MM en L3/(altura)]²

El peso medio fue de 69,84 (± 12,21) kg y el IMC medio fue de 25,28 (± 4,38) kg/m². La evaluación de la MME a nivel C3 se determinó con éxito en todos los pacientes y a nivel de L3 se determinó con éxito en el 95% de ellos. La media de la MM determinada en C3 fue de 44,99 (± 6,42) cm² y la MM medida en L3 fue de 135,49 (± 26,42) cm². Una vez aplicada la fórmula matemática para la conversión de la MM de C3 en L3, la MM media fue de 137,57 (± 24,48) cm².

En cuanto al diagnóstico de pre-sarcopenia, el IME medio medido en L3 fue de 49,07 (± 7,69) cm²/m² y el IME en L3 determinado a partir de C3 fue de 49,77 (± 6,47) cm²/m².

Por otro lado, la MM determinada en C3 y L3 mostró una correlación positiva, siendo $R^2 = 0,876$ (**Figura 35**). Por otra parte, el IME de ambas localizaciones, también mostró una correlación significativa, siendo $R^2 = 0,805$ (**Figura 36**). En cuanto a la identificación de pacientes con presarcopenia mediante el IME lumbar, hubo un 86,49% de correlación en cuanto al diagnóstico (32 de 37 pacientes fueron asignados por igual) mediante las dos localizaciones.

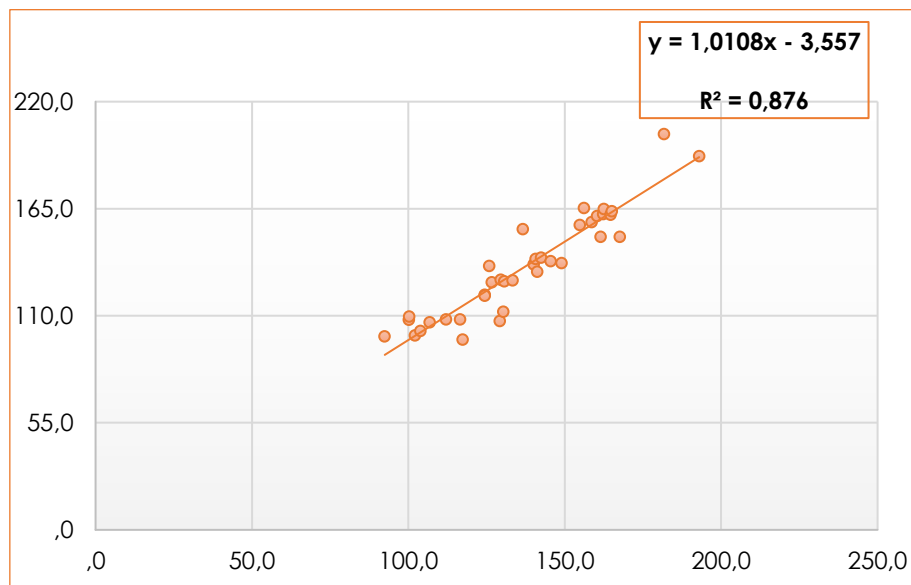


Figura 35. Análisis de la MM en C3 y L3. Estimación de MM (cm^2) en L3 utilizando una fórmula matemática desarrollada a partir de C3. Hubo una correlación significativa ($R^2 = 0,8769$) entre el área de sección transversal de los músculos a nivel C3 y L3.

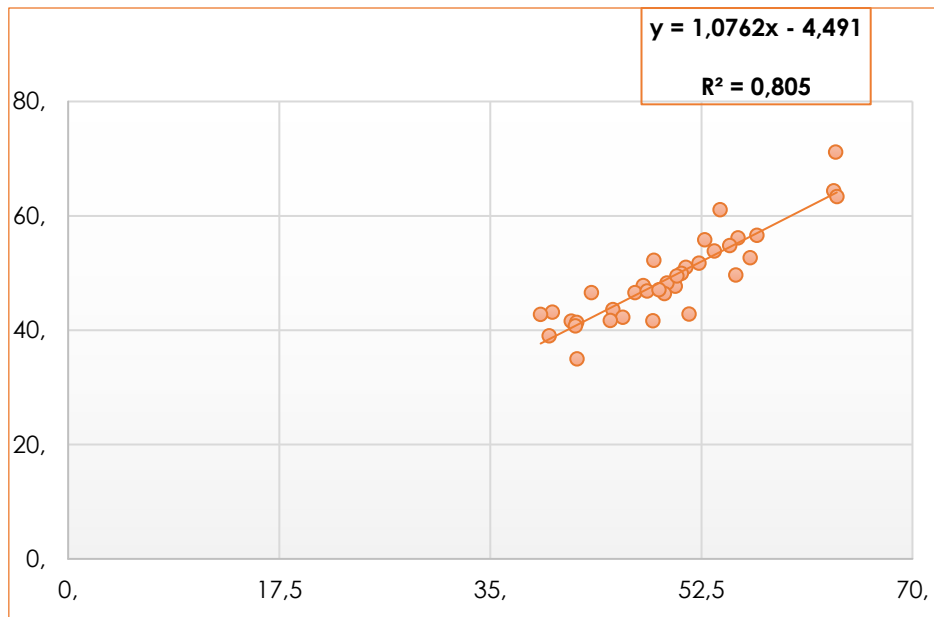
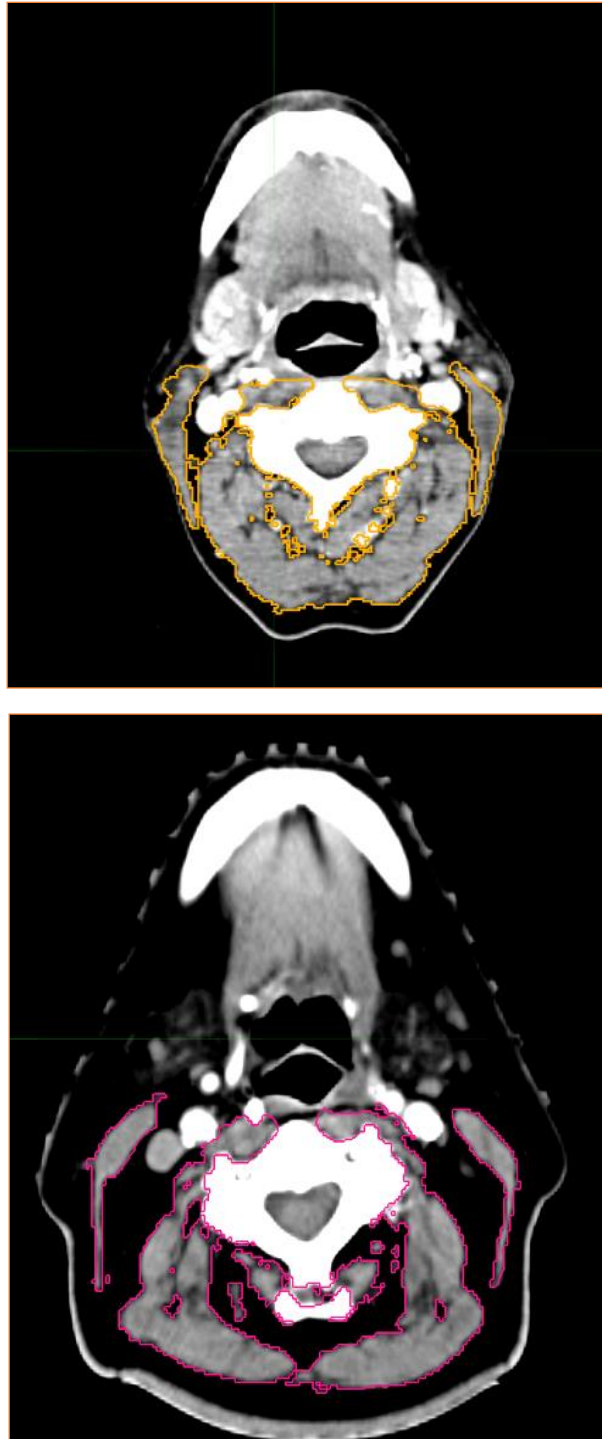


Figura 36. Análisis del IME en C3 y L3. Estimación del IME (cm^2/m^2) en L3 utilizando una fórmula matemática desarrollada. Hubo una correlación significativa ($R^2 = 0,8052$) entre el IME (cm^2/m^2) determinado en C3 y L3.

Por último, teniendo en cuenta únicamente las mediaciones del IME nivel de L3, se identificaron 11 pacientes con baja masa muscular o pre-sarcopenia (29,37% del número total); 54,54% de ellos teniendo un IMC dentro de la normalidad, 27,27% teniendo un IMC dentro del rango de sobrepeso, y el 18,18% siendo pacientes con obesidad sarcopénica (con un IMC $> 30 \text{ kg}/\text{m}^2$). Teniendo en cuenta la distribución por sexo, la mayoría de los pacientes con pre-sarcopenia eran varones: 10 varones y 1 mujer.

A continuación, en la **Figura 37**, se muestra dos pacientes con diferente MM a nivel de C3 determinada mediante TC.



A) Paciente sin pre-sarcopenia

B) Paciente con pre-sarcopenia

Figura 37. Paciente sin pre-sarcopenia (A) y paciente con pre-sarcopenia (B) en C3. Ejemplo de único corte en la vertebra C3 para determinación de la MM mediante el software de radioterapia MIM. Los pacientes mostraron diferente composición corporal en la misma localización.

3. Tomografía computarizada a nivel de C3 y dinamometría como técnicas de diagnóstico de la sarcopenia en pacientes con cáncer de cabeza y cuello

En la siguiente tabla (**Tabla 20**), se muestran detalladamente las características clínicas y demográficas de cada uno de los 37 pacientes con cáncer de cabeza y cuello de este grupo, incluyendo: TNM, estadio tumoral, localización del tumor, enfermedades secundarias al cáncer, la escala de toxicidades ECOG, el tipo de tratamiento oncológico prescrito y la presencia de traqueotomía.

Tabla 20: Características clínicas y demográficas de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello

Características clínicas de las variables		Números casos (%)
Edad media (rango)	64 (36– 92)	
Sexo	Varones 29 Mujeres 8	(78,74%) (21,62%)
TNM^a	T1 - N0 - M0 (4) T2 - N0 - M0 (5) T3 - N0 - M0 (1) T1 - N2 - M0 (1) T2 - N0 - M0 (2) T2 - N2 - M0 (4) T2 - N3 - M0 (1) T3 - N0 - M0 (3) T3 - N2 - M0 (7) T4 - N0 - M0 (4) T4 - N2 - M0 (5)	(10,81%) (13,51%) (2,70%) (2,70%) (5,41%) (10,81%) (2,70%) (8,11%) (18,82%) (10,81%) (13,51%)
Estadio del tumor	EI 4 EII 6 EIII 4 EIV 26	(10,81%) (16,22%) (10,81%) (62,16%)
Patologías secundarias		
DM ^b	6	(16,22%)
EPOC ^c	1	(2,70%)
HTA ^d	11	(29,73%)
DL ^e	4	(10,81%)
Hipotiroidismo	1	(2,70%)
VHC ^{+f}	1	(2,70%)
IRC ^g	1	(2,70%)
Síndrome de Wernicke	1	(2,70%)
Tipo de tratamiento	Curativo 34 Paliativo 3	(91,89%) (8,11%)

ECOG^h	Grado 0 (12)	(32,43%)
	Grado 1 (17)	(45,95%)
	Grado 2 (6)	(16,22%)
	Grado 3 (1)	(2,70%)
	Grado 4 (1)	(2,70%)
Dosis media de RT prescrita (Gy)ⁱ	64,27 (± 7.87)	
Traqueotomía	Sí 12	(54,55%)
	No 10	(45,45%)

^a**TNM**: Método de estadiaje de neoplasias desarrollado por la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) en colaboración con la *Union for International Cancer Controls* (UICC); T= Tamaño del tumor primario; N= afectación a ganglios linfáticos regionales; M=Presencia de metástasis a distancia.

^b**DM**: Diabetes Mellitus

^c**EPOC**: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

^d**HTA**: Hipertensión Arterial

^e**DL**: Dislipemia

^f**VHC+**: Virus de la Hepatitis C

^g**IRC**: Insuficiencia renal crónica

^h**ECOG**: Escala diseñada por Eastern Cooperative Oncology Group para la medición de la capacidad funcional en pacientes oncológicos

ⁱ**Gy**: Gray (unidad de medida de RT)

Tal y como se observa en la tabla anterior, la edad media de los pacientes fue de 65 (rango 36 - 92) años; de los cuales el 78% (n=29) eran varones y el 22% (n=8) eran mujeres. Los pacientes presentaron diferentes tipos de tumores malignos, con la siguiente distribución determinada por la Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología (CIE): el 16,22% presentaron neoplasias de la base de lengua y encía; el 8,11% neoplasias de otras partes sin especificar la lengua y de glándula parótida; el 2,70% neoplasias del paladar, seno piriforme y senos paranasales; el 5,40% neoplasias malignas de otras partes sin especificar la boca e hipofaringe, el 13,52% neoplasias de orofaringe y el 18,92% neoplasias de laringe. Teniendo en cuenta los antecedentes patológicos, la tabla anterior también muestra las enfermedades más comunes, que son la HTA en un 29.73% de los pacientes, seguido de la Diabetes Mellitus con un 16,22% y la DL con un 10,81%.

En este grupo, se evaluó la presencia de sarcopenia en pacientes con cáncer de CyC mediante la depleción de MM a nivel de C3 y dinamometría, así como la comparación de la MM en C3 con la CMB. A

continuación, se detallan en la siguiente tabla (**Tabla 21**), todos los parámetros antropométricos recogidos.

Tabla 21: Características antropométricas antes de iniciar el tratamiento con RT

		Peso (kg)	Talla (cm)	IMC^a (kg/m²)	PH^b (kg)	%PP^c (%)	PT^d (mm)	CB^e (cm)	CMB^f (cm)	CMB₅₀^g (cm)	PC^h (cm)
Media		68,81	1,65	25,32	74,69	6,59	15,89	28,6	23,61	22,35	95,11
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
Q	1 ^{er} Q	58,1	1,6	22,71	64,28	0	9	25	21,04	20,7	85
	3 ^{er} Q	76	1,71	27,25	83,75	12,9	24	31,2	26,04	24,52	101,5

^aIMC: Índice de Masa Corporal

^bPH: Peso Habitual

^c%PP: Porcentaje de pérdida de peso involuntario respecto al peso habitual

^dPT: Pliegue Tricipital

^eCB: Circunferencia o perímetro Braquial

^fCMB: Circunferencia Muscular Braquial

^gCMB₅₀: Percentil 50 del perímetro muscular braquial de acuerdo con las tablas Alastrúe

^hPC: Perímetro Cintura

En cuanto a las características antropométricas de los pacientes con tumores de cabeza y cuello antes de iniciar el tratamiento con RT, el peso medio estimado fue 68,81 (\pm 12,92) kg, el IMC 25,32 (\pm 4,14) kg/m², y el peso habitual 74,09 (\pm 12,96) kg. Se determinó un % pp involuntario de 6,59 (\pm 12,96) %, un PT medio de 5,73 (\pm 4,3) mm, un CMB medio de 23,61 (\pm 3,7) cm y un PC medio de 95,41 (\pm 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/m²). No obstante, la pérdida de peso de manera involuntaria desde el diagnóstico del tumor fue > 5%, cumpliendo criterios de pre-caquexia. La **Tabla 22** recoge todos datos en cuanto al análisis de la composición corporal por TC y la dinamometría.

Tabla 22: Análisis de la composición corporal mediante TC y dinamometría

	MM C3^a (cm²)	MM L3^b (cm²)	IME^c (cm² /m²)	TA intrerM^d (cm²)	TA intraM^e (cm²)	FPD^f (kg)	FPI^g (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^{er} Q	30,3	102,58	39,88	4,3	1,3	18	17,1
3^{er} Q	42,93	144,66	51,04	9,13	2,75	33,9	33,4

^a**MM C3:** Masa muscular presente en C3 (cm²), correspondiente a la suma de los músculos esternocleidomastoideos y paravertebrales, dividido por el espesor de corte de la TC (0,3 mm ó 0,5 mm según cada caso).

^b**MM L3:** Masa muscular presente en L3 (cm²) estimada mediante una fórmula desarrollada = [27,304 + 1,363 * MM en C3 (cm²) - 0,671 * Edad (años) + 0,640 * Peso (kg) + 26,442 * Sexo] (Sexo = valor "1" para sexo femenino y "2" para sexo masculino).

^c**IME:** Índice musculoesquelético (cm² /m²) = MM en L3/altura²

^d**TA InterM:** Tejido Adiposo Intermuscular

^e**TA IntraM:** Tejido Adiposo Intramuscular

^f**FPD:** Fuerza de Presión Derecha

^g**FPI:** Fuerza de Presión Izquierda

Por otro lado, se diagnosticó la sarcopenia a través de la TC mediante la determinación de la masa muscular presente a nivel de C3 y la máxima fuerza de agarre de mano, medida mediante dinamometría (kg). Para la determinación de la MM, una vez calculada la MME en C3 (cm²) se estimó la MME a nivel de L3 mediante la fórmula matemática establecida y a continuación se calculó el IME lumbar (cm²/m²). El promedio de la MME a nivel de C3 fue de 37,02 (± 8,14) cm², la MME en L3 mostró un promedio de 125,36 (± 29,91) cm² y la media del IME 45,76 (± 8,4) fue cm²/m². 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 varones.

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) cm², y la masa grasa intramuscular de 2,06 (± 1,11) cm² (**Figura 38**).

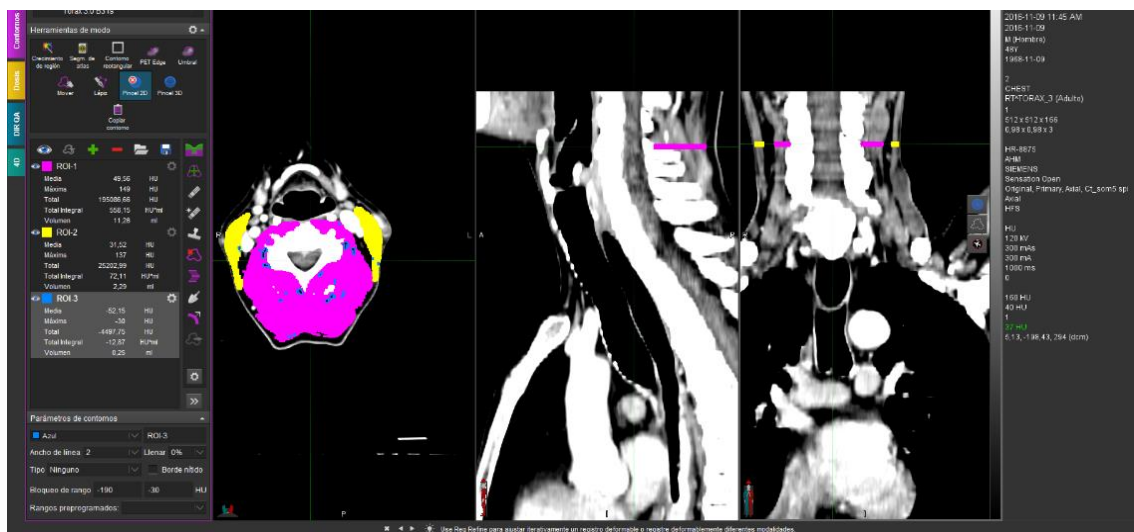


Figura 38. Análisis a nivel de C3 de la MM y miosteatosis en pacientes con tumores de cabeza y cuello utilizando la TC de planificación del tratamiento de RT. Las diferentes densidades se midieron mediante UH siendo; -29 +150 para MM (morado y amarillo) y -190 -30 para el tejido adiposo, tanto intermuscular (azul) como intramuscular (negro). En la imagen, se demuestra un paciente con tejido muscular y adiposo dentro de la normalidad.

En cuanto al estudio de la fuerza prensora de mano, la media de la dinamometría de la mano derecha fue de 26,16 (\pm 13,64) kg, y de la mano izquierda 26,3 (\pm 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% varones. De todos estos pacientes, un 32,43% presentaron sarcopenia dentro del sobrepeso y la obesidad, teniendo un IMC \geq 25 Kg/m² (**Figura 39**).

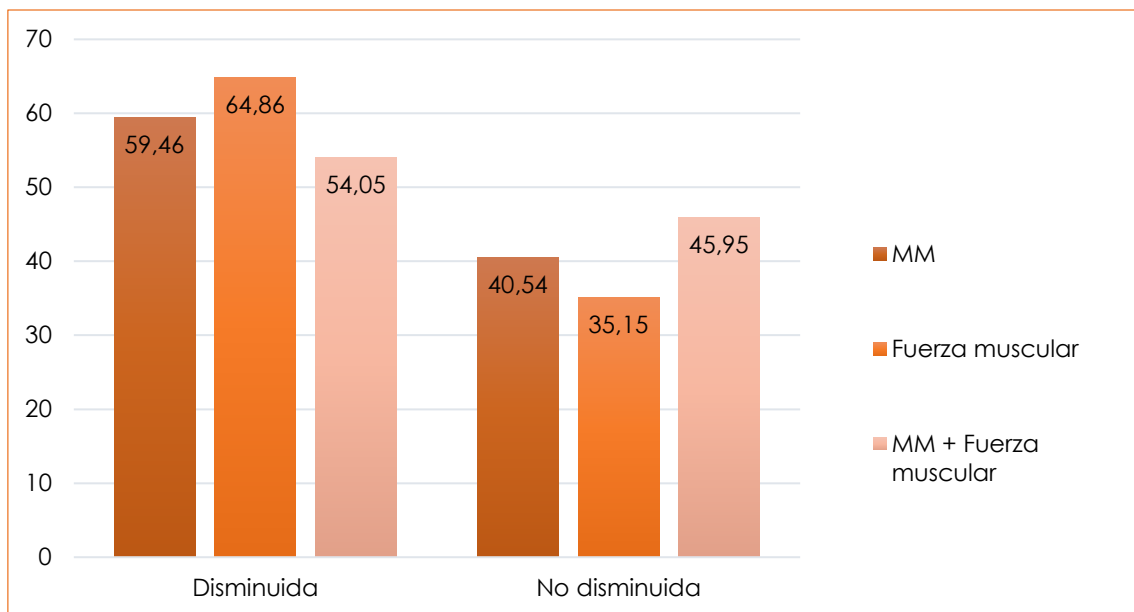


Figura 39. Prevalencia de sarcopenia en pacientes con CyC antes de iniciar el tratamiento con radioterapia. El 54,46% de los pacientes presentaron una MM medida mediante TC disminuida, el 64,86% presentaron una fuerza prensora de mano disminuida y el 54,05% presentaron sarcopenia (estando disminuidos ambos valores).

Por último, se correlacionó la MM medida mediante TC con la fuerza prensora, habiéndose 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. El resultado de los modelos aplicados a la fuerza, se exponen en la **Tabla 23** y **Figura 40**.

Tabla 23: Regresión lineal en mano fuerte y débil de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello antes de iniciar el tratamiento con RT

		Estimado	Error Estándar	Coficiente <95%	Coficiente >95%	P-valor
Regresión lineal FP 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
	R ²	0,41				
	R ² corregido	0,39				
	Intercepto	40,5	2,44	35,50	45,53	<0,001
	Mano Débil	0,29	0,08	0,123	0,454	0,001

Regresión lineal FP mano débil	R ²	0,32				
	R ² corregido	0,30				

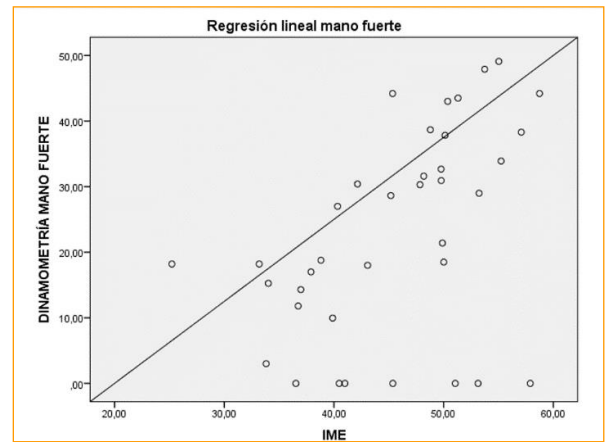
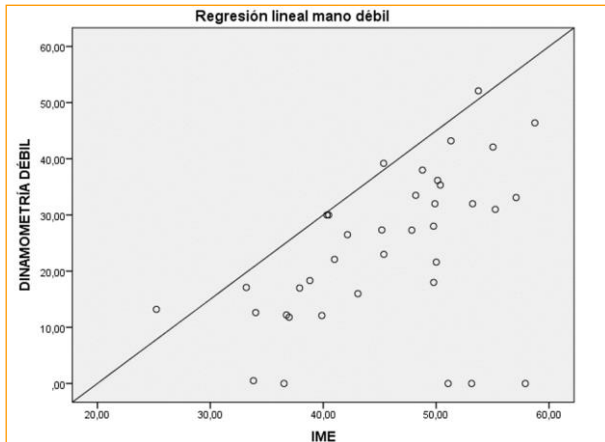


Figura 40. Gráfica de los ajustes de la regresión lineal del IME (cm^2/m^2) con la mano fuerte y la mano débil medida mediante dinamometría (kg).

Respecto a los modelos del IME (cm^2/m^2) y la CMB (cm), la **Tabla 24** resume los resultados obtenidos en el estudio. Nuestros datos no alcanzan a demostrar una relación entre ambos parámetros ($p\text{-valor} > 0,05$), sin embargo, sí indican cierta tendencia al alza (**Figura 41**).

Tabla 24: Modelo IME (cm^2/m^2) - CMB (cm)

Ajuste modelo CMB		Estimado	Error Estándar	Coficiente < 95%	Coficiente > 95%	P-valor
		Intercepto	11,90	6,58	-1,63	25,44
	IME	0,26	1,13	-0,003	0,53	0,052
	R ²	0,25				
	R ² corregido	0,19				

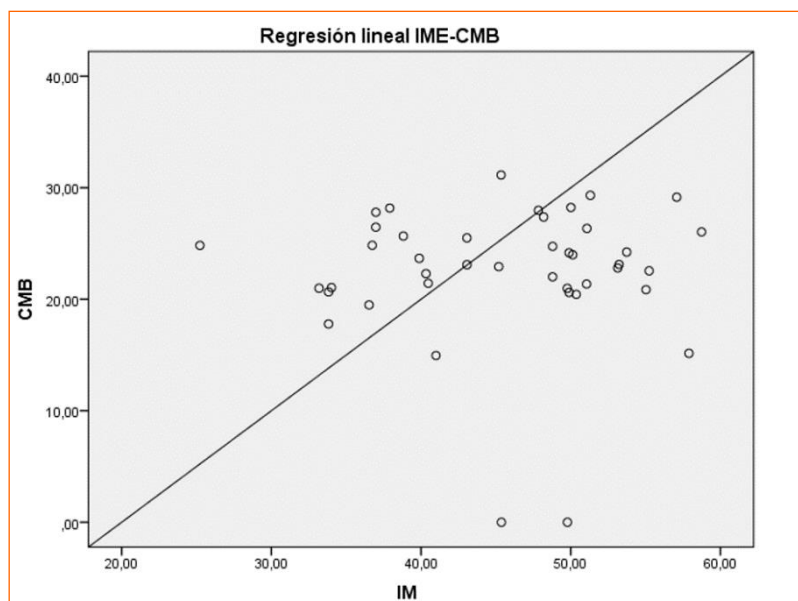


Figura 41. Gráfica ajuste modelo IME – CMB

La figura anterior representa gráficamente el ajuste del modelo CMB, donde se puede observar cómo el ajuste del IME presenta cierta tendencia de correlación, sin llegar a ser significativa.

4. Estudio de la composición mediante procedimientos actuales y nuevas técnicas de imagen en pacientes oncológicos, antes de iniciar el tratamiento con radioterapia

En la siguiente tabla (**Tabla 25**), se muestran detalladamente las características clínicas y demográficas de cada uno de los 22 pacientes (16 varones y 6 mujeres) con diferentes tipos de tumores del aparato digestivo, incluyendo; el TNM y estadio tumoral, localización del tumor, antecedentes patológicos, tipo de tratamiento oncológico prescrito por los médicos especialistas, intervenciones quirúrgicas previas a la RT y el estado funcional del paciente. Además, en este grupo se recogieron datos sobre la ingesta de suplementos nutricionales orales (SNO) antes de iniciar el tratamiento.

Tabla 25: Características clínicas y demográficas de los pacientes con cáncer del aparato digestivo

Características clínicas de las variables.		Números casos (%)
Edad media (rango)	64,14 (46 – 82)	
Sexo	Varones:16 Mujeres: 6	(73%) (27%)
TNM^a	T1 - N0 - M0 (1) T2 - N0 - M0 (2) T2 - N1 - M0 (1) T3 - N0 - M0 (5) T3 - N1 - M0 (5) T3 - N2 - M0 (2) T4 - N0 - M0 (5) T4 - N3 - M1 (1)	(4,54%) (9,09%) (4,54%) (22,73%) (22,73%) (9,09%) (22,73%) (4,54%)
Estadio del tumor	EI 2 EII 12 EIII 6 EIV 2	(9,09%) (54,54%) (27,27%) (9,09%)
Patologías secundarias		
DM^b	9	(40,90%)
HTA^c	11	(50%)
DL^d	6	(27,27%)
Hipotiroidismo	2	(9,09%)
Colitis Ulcerosa	1	(4,54%)
Anemia Ferropénica	1	(4,54%)
Propuesta tratamiento	Tratamiento curativo 20 Tratamiento Paliativo 1 Rescate 1	(90,90%) (4,54%) (4,54%)
Tipo de tratamiento	Radical concomitante 3 Adyuvante concomitante 18 Adyuvante 1	(13,64) (81,82%) (4,54%)
Escala ECOG^e	Grado 0 (14) Grado 1 (7) Grado 2 (1)	(63,64%) (31,82%) (4,54%)
Dosis RT prescrita (Gy)^f	50,4 Gy (18) 45 Gy (1) 39,6 Gy (1) 37,8 Gy (1) 20 (1)	(81,82%) (4,45%) (4,45%) (4,45%) (4,45%)
Ingesta de SNO	Sí 12 No 10	(54,55%) (45,45%)

^a**TNM:** Método de estadiaje de neoplasias desarrollado por la American Joint Committee on Cancer (AJCC) en colaboración con la Union for International Cancer Controls (UICC); T= Tamaño del tumor primario; N= afectación a ganglios linfáticos regionales; M=Presencia de metástasis a distancia

^b**DM:** Diabetes Mellitus

^c**HTA:** Hipertensión Arterial

^d**DL:** Dislipemia

^e**ECOG:** Escala diseñada por Eastern Cooperative Oncology Group para la medición de la capacidad funcional en pacientes oncológicos

Tal y como se indica en la tabla, la edad media de los pacientes fue de 64 (rango 64 - 82) años, de los cuales el 73% (n=16) eran varones y el 27% (n=6) eran mujeres. Los pacientes oncológicos de nuestro estudio presentaron diferentes tipos de tumores malignos, con la siguiente distribución: el 45,45% presentaron cáncer de páncreas, el 31,82 % cáncer de estómago, el 18,18% cáncer vesícula biliar y el 4,55% cáncer de esófago. Teniendo en cuenta los antecedentes patológicos, la tabla anterior muestra que el 50% de los pacientes padecía HTA (siendo ésta la enfermedad secundaria más común), el 40,9% padecía Diabetes Mellitus, el 27,27% DL, el 9,09% hipotiroidismo y el 4,54% tanto colitis ulcerosa como anemia.

En cuanto a las características antropométricas de los pacientes de este grupo, antes de iniciar el tratamiento con radioterapia, el peso medio fue 65,19 ($\pm 12,72$) kg, el IMC 23,74 ($\pm 5,03$) kg/m², y % pp 15,84% ($\pm 10,87$). Estos parámetros indican que la mayoría de los pacientes también se clasificaron dentro de la normalidad de acuerdo con IMC (kg/m²), no obstante, la pérdida de peso involuntaria de los pacientes en una media de 3 meses fue elevada, cumpliendo criterios de pérdida grave. Teniendo en cuenta la valoración antropométrica del estado nutricional calórico y proteico mediante los parámetros de referencia, el PT medio fue de 9,73 ($\pm 5,08$) mm y el CMB 22,81 ($\pm 2,95$) cm. A continuación, se detallan en la siguiente tabla (**Tabla 26**), todos los parámetros antropométricos recogidos en este grupo de pacientes.

Tabla 26: Parámetros antropométricos antes de iniciar el tratamiento con RT de los pacientes con diferentes neoplasias malignas del aparato digestivo

		%pp (%)	Peso habitual (kg)	Peso actual (kg)	Talla (m)	IMC ^a (kg/m ²)	PT ^b (mm)	CB ^c (cm)	CMB ^d (cm)
N	Válido	22	22	22	22	22	14	14	14
	Incompleto	0	0	0	0	0	8	8	8
Media		15,84	78,98	65,19	1,67	23,74	9,73	25,92	22,81

Mediana		16,55	76,90	64,00	1,66	23,24	8,10	26,35	23,13
Moda		0,00	78,00	64,00	1,64	13,98	7,00	17,40	16,46
DS		10,87	18,01	12,71	0,09	5,03	5,08	3,63	2,95
Varianza		118,05	324,23	161,79	0,01	25,33	25,82	13,19	8,71
Rango		33,65	83,00	54,00	0,37	20,44	17,20	13,60	10,52
Q	25	5,23	69,00	56,95	1,62	21,00	6,35	23,75	20,45
	50	16,55	76,90	64,00	1,66	23,24	8,10	26,35	23,13
	75	24,34	85,50	72,25	1,74	26,54	12,45	28,57	25,35

^aIMC: Índice de Masa Corporal

^bPT: Pliegue tricípital

^cCB: Circunferencia o perímetro braquial

^dCMB: Circunferencia muscular braquial

Por otro lado, se han recogido los datos presentes en la última analítica que de manera rutinaria ha solicitado el servicio de Oncología Médica del Hospital General Universitario de Valencia antes de iniciar el tratamiento quimio-radioterápico o desde el servicio de endocrinología y nutrición del mismo hospital en pacientes remitidos para valoración nutricional o en seguimiento por desnutrición. La **Tabla 27, 28 y 29** muestra los diferentes parámetros bioquímicos de los pacientes oncológicos antes de iniciar el tratamiento en el servicio de Oncología Radioterápica.

Tabla 27: Parámetros bioquímicos de los pacientes con diferentes neoplasias malignas del aparato digestivo antes de iniciar el tratamiento con RT

		Proteínas (g/dl)	Albúmina (g/dl)	Glucosa (mg/dl)	HB^a (g/dl)	Linfocitos (10⁹/L)	Neutrófilos (10⁹/L)	Cr^b (mg/dl)
N	Val.	22	22	22	22	22	22	22
	Inc.	0	0	0	0	0	0	0
Media		6,07	3,47	100,09	10,56	0,48	1,93	0,63
Mediana		6,15	3,55	88,50	11,40	0,40	2,10	0,66
Moda		5,90	3,00	79,00	12,1	0,30	2,10	0,72
DS		0,70	0,67	43,63	2,74	0,37	1,08	0,12
Varianza		0,49	0,45	1903,	7,48	0,13	1,16	0,01
Rango		2,30	2,60	215,0	13,40	1,40	3,80	0,38
Q	25	5,75	3,00	83,75	9,93	0,30	1,08	0,53
	50	6,15	3,55	88,50	11,40	0,40	2,10	0,66
	75	6,70	4,03	112,2	12,10	0,63	2,60	0,74

^aHB: Hemoglobina glicosilada

^bCr: Creatinina

Tabla 28: Perfil lipídico de los pacientes con diferentes neoplasias malignas del aparato digestivo antes de iniciar el tratamiento con RT

		Col ^a Total (mg/dl)	TG ^b (mg/dl)	Col HDL (mg/dl)	Col LDL (mg/dl)
N	Val.	22	22	22	20
	Inc.	0	0	0	2
Media		153,05	108,59	43,27	92,45
Mediana		138,00	105,00	43,00	91,00
Moda		115,0	111,0	43,00	117,00
DS		41,45	40,30	14,72	29,90
Varianza		1718,4	1624,1	216,6	894,1
Rango		144,0	206,00	66,00	105,00
Q	25	115,7	85,75	32,50	65,75
	50	138,00	105,00	43,00	91,00
	75	186,5	126,00	47,50	117,00

^aCol: Colesterol

^bTG: Triglicéridos

Tabla 29: Determinación de vitaminas y minerales de los pacientes con diferentes neoplasias malignas del aparato digestivo antes de iniciar el tratamiento con RT

		Ferritina (µg/L)	Fe ^a (µg/dL)	Vit. B12 ^b (pmol/L)	AF ^c (ng/mL)	Vit. D ^d (ng/m)	Mg2+ ^e (mg/dL)	Ca2+ ^f (mg/dL)	K+ ^g (mEq/L)
N	Vál.	21	21	20	19	9	16	22	17
	Inc.	1	1	2	3	13	6	0	5
Media		511,24	69,14	210,55	10,20	16,53	1,96	8,88	3,68
Mediana		314,00	61,00	244,50	7,60	17,60	1,95	9,00	3,70
Moda		29,00 ^a	83,00	74,00 ^a	6,40	,00 ^a	1,80	9,20	3,30
DS		541,46	42,88	177,47	6,24	10,17	0,64	0,69	0,79
Varianza		293178,29	1838,43	31496,26	38,93	103,48	0,42	0,47	0,63
Rango		2153,00	150,0	653,00	20,70	35,00	3,10	2,50	3,00
Q	25	139,50	30,00	190,25	6,40	8,25	1,80	8,28	3,20
	50	314,00	61,00	244,50	7,60	17,60	1,95	9,00	3,70
	75	643,50	105,0	402,50	11,00	21,30	2,18	9,23	4,10

^aFe: Hierro

^bVit B12: Vitamina B12

^cAF: Ácido fólico

^dVit D: Vitamina D25(OH)D3

^eMg2+: Magnesio

^fCa2+: Calcio

^gK+: Potasio

Teniendo en cuenta que el rango normal de proteínas oscila de 6,6 a 8,3 g/dL, el 72,73% de los pacientes se encontraban por debajo de este valor antes de iniciar el tratamiento con RT, con una media de 6,07 (± 0,7) g/dL.

En cuanto a los valores de albúmina, teniendo en cuenta que la concentración normal en plasma oscila entre 3,5 y 5 g/dL, un 49,91% de los pacientes presentó desnutrición proteica leve, el 9,09% desnutrición proteica moderada, el 4,45% desnutrición proteica grave, y el 36,55% restante presentó niveles de albúmina dentro de la normalidad. En cuanto al perfil lipídico de los pacientes, teniendo en cuenta los parámetros de colesterol, el 13,64% de los pacientes presentaron niveles superiores y el 4,45% niveles inferiores a los rangos actuales establecidos [100,0 – 200,0 mg/dL]; y respecto a los niveles de colesterol HDL, el 40,91% presentaron niveles inferiores de los rangos actualmente establecidos [40,4 – 200,0 mg/dL]. En cuanto al déficit de vitaminas, el 65% de los pacientes presentó valores por debajo de la normalidad en cuanto a la vitamina B12; y el 55,56% un déficit de vitamina D, medida a través de 25(OH)D3.

Teniendo en cuenta que este grupo de pacientes se diagnosticaron con diferentes tumores del aparato digestivo (tanto del tracto superior como inferior), disponían de un TC a nivel de L3 para el TC de RT debido a la localización del tumor, por lo que las imágenes se utilizaron también para determinar la composición antes de iniciar el tratamiento. Mediante las imágenes de TC se analizó la MME (cm²), el IME (cm²/m²) y el PA (cm) utilizando el software *Image J*, tal como indica la siguiente tabla (**Tabla 30**).

Tabla 30: Composición corporal por TC a nivel de L3 en pacientes con cáncer del aparato digestivo, mediante el software NIH Image J

		PA^a (cm)	MM^b (cm²)	IME^c (cm²/m²)
N	Válido	22	22	22
	Incompleto	0,00	0,00	0,00
Media		99,06	119,41	71,50
Mediana		95,35	122,63	76,10
Moda		75,10	47,21	29,14
DS		13,38	35,54	20,57
Varianza		178,92	1263,27	423,06

Rango		55,68	122,74	67,00
Percentiles	25	89,87	96,60	57,16
	50	95,35	122,63	76,10
	75	108,78	143,53	87,30

^aPA: Perímetro abdominal determinado por TC

^bMM: Masa muscular en L3

^cIME: índice Musculoesquelético lumbar

El promedio del PA fue de 99,06 (\pm 13,38) cm, estando por encima del límite establecido en el 50% de los pacientes, con la siguiente distribución: 6 mujeres (83,33% del total de mujeres) y 6 varones (37,5% del total de varones). El promedio de la MM fue de 119,41 (\pm 35,54) cm², y la media del IME igual a 71,50 (\pm 20,57) cm²/m²; estando disminuido en el 13,64% de la muestra: 66,67% de ellos mujeres y 33,33% varones. Por otro lado, ninguno de los pacientes presentó pre-sarcopenia dentro de la obesidad de este grupo.

DISCUSIÓN

Los pacientes con cáncer tienen elevado riesgo de desnutrición, debido a los efectos físicos y metabólicos del cáncer y a los efectos secundarios de las terapias oncológicas, como ocurre durante la radioterapia o quimioterapia (15, 16, 136). Dichos factores pueden tener un doble impacto directamente sobre el tejido muscular, disminuyendo por un lado la masa musculoesquelética y por otro lado la fuerza, dando así lugar a la aparición de sarcopenia. Numerosos estudios indican que la sarcopenia, mecanismo claramente diferenciado de la caquexia cancerosa, tiene consecuencias negativas para la salud de los pacientes oncológicos (48, 116).

Hasta la fecha, numerosos estudios han indicado que la desnutrición se encuentra entre el 30% y el 85% de los pacientes con cáncer, siendo cada vez más frecuente a medida que avanza la enfermedad (32, 137). En términos de salud, la pérdida de peso y sobre todo la pérdida de masa muscular, ocasiona una disminución de la inmunidad que conlleva un mayor riesgo de infecciones, estrés psicosocial, menor calidad de vida, mayores toxicidades de los tratamientos antineoplásicos administrados, disminución de la supervivencia, aumento de las estancias hospitalarias, así como un aumento de los costes sanitarios (46, 88, 90). Debido a estas consecuencias, se estima que alrededor del 20% de los pacientes muere por complicaciones de la desnutrición (138). Por ello, una vez realizados los métodos de cribado correspondientes, se debe asignar al paciente un determinado grupo de riesgo (en función de la situación y el tratamiento a seguir), asociado a programas de intervención nutricional individualizado. Posteriormente, se debe realizar un control de resultados periódico (cada 2 – 3 semanas), y realizar los ajustes nutricionales correspondientes. Si la pérdida de peso es mayor al 10% en los últimos tres meses, se indica la necesidad de tratamiento nutricional y la intervención debe de ser iniciada de forma precoz, antes de que el estado nutricional esté severamente comprometido y las posibilidades de recuperación de la situación clínica del paciente sean pocas. Es por ello por lo que, hoy

en día, la identificación precoz o temprana de aquellos pacientes en riesgo de desarrollar desnutrición mediante herramientas de cribado nutricional, constituye el primer paso en el proceso diagnóstico de la desnutrición (85, 139).

En cuanto a la forma de intervenir nutricionalmente una vez detectada la desnutrición, en 2002 un grupo multidisciplinar auspiciado por la Sociedad Española de Nutrición Básica Adaptada (SENBA), elaboró un algoritmo de intervención que clasifica a los pacientes en función de presencia o no de terapia oncológica, así como del tipo de tratamiento. Además, SENBA estableció que:

- ❑ En pacientes paliativos la intervención nutricional buscará comodidad y confort.
- ❑ En pacientes con tratamiento oncológico activo se buscará el mantenimiento o mejora del estado nutricional.

Actualmente, diferentes parámetros antropométricos (%pp, IMC, PT, CMB) y bioquímicos (albúmina, prealbúmina, colesterol o linfocitos), son recogidos para identificar, entre la población general a aquellos pacientes malnutridos o en riesgo de estarlo. La *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism* (ESPEN), considera que la reducción involuntaria del peso corporal total es un parámetro que adquiere elevada importancia en la práctica clínica hospitalaria. Por ello, una reducción involuntaria > 5% del peso corporal total en 3 meses se utiliza como predictor clínico de la pre-caquexia y está relacionado con el aumento de morbilidad - mortalidad en pacientes con determinados tipos de cáncer, entre los que se encuentran los tumores de cabeza y cuello, pulmón y aparato digestivo (140, 141, 142). La pérdida de peso media de manera involuntaria de nuestros pacientes con cáncer de cabeza y cuello del estudio denominado “*Tomografía computarizada a*

nivel de C3 y dinamometría como técnicas de diagnóstico de la sarcopenia en pacientes con cáncer de cabeza y cuello", fue de un 6,59 ($\pm 12,96$) %, cumpliendo la mayoría de los pacientes con criterios de pre-caquexia. Estos resultados adquieren gran importancia, debido a que las consecuencias de la caquexia no pueden ser revertidas con frecuencia mediante la nutrición, y su presencia puede llevar a un deterioro de la capacidad funcional y aumento de morbi – mortalidad (136, 143). Por otro lado, en cuanto a otros parámetros bioquímicos de los pacientes con diferentes tipos de cáncer del aparato digestivo, del estudio denominado "Estudio de la composición mediante procedimientos actuales y nuevas técnicas de imagen en pacientes oncológicos, antes de iniciar el tratamiento con radioterapia", el 72,73% de los pacientes de este grupo presentaron hipoproteïnemia con una media de 6,07 ($\pm 0,7$) g/dl. Además, el mismo grupo de pacientes mostró que el 65% de los pacientes presentaron déficit de vitamina B12 y el 55,56% presentaron déficit de vitamina D. Ambas vitaminas podrían estar disminuidas debido a problemas de malabsorción tras gastrectomía, tal y como ocurre en la mayor parte de los tumores del aparato digestivo, por lo que se requiere de una analítica completa con la determinación de estas vitaminas tras la cirugía y su suplementación en casos necesarios. Además, la media de porcentaje de pérdida de peso también en estos pacientes fue de 15,84 ($\pm 10,87$) % antes de iniciar la radioterapia, cumpliendo con criterios de caquexia a pesar de tener un IMC dentro de la normalidad de 23,75 ($\pm 5,03$) kg/m². Estos resultados son muy importantes, debido a que puede haber una pérdida de masa magra en forma de músculo esquelético a pesar de que el IMC esté dentro de la normalidad.

Teniendo en cuenta que la masa muscular es la fuente principal de proteína del organismo y el principal predictor de la capacidad funcional, es muy importante prevenir su pérdida en los pacientes con cáncer (56, 143). Además, se conoce que un alto porcentaje de los

procesos metabólicos se llevan a cabo en este compartimento y el músculo es considerado hoy en día como un órgano endocrino, capaz de relacionarse con enfermedades como diabetes, cáncer o demencia (144, 145). Esto se debe a que la masa muscular puede participar en determinados procesos disminuyendo la inflamación del organismo y azúcar en sangre, así como regular la β -oxidación, termogénesis, lipólisis, metabolismo de la glucosa, y otros procesos metabólicos (145). Además, determinados estudios han mostrado una elevada relación entre el papel de la vitamina D baja y la pérdida de MM, ya que esta vitamina participa a través del receptor de vitamina D en la proliferación y diferenciación mieloblástica de las fibras musculares (146).

Por otra parte, la depleción proteica es una característica muy común en la caquexia cancerosa, que conlleva un desgaste multifactorial caracterizado por la pérdida de peso involuntaria junto con pérdida de masa muscular, con o sin pérdida de masa grasa (48). La sarcopenia es la principal característica de la caquexia cancerosa y se relaciona con la disminución de la calidad de vida, así como con la disminución de la supervivencia en pacientes con cáncer (52, 108). Un metaanálisis de 38 estudios determinó que un IME por debajo de los parámetros establecidos, se asocia con una peor supervivencia en pacientes con tumores sólidos (118). Otro estudio mostró que la disminución de la masa muscular aumentó la prevalencia de neutropenia y otras toxicidades de grado 3 – 4 (147).

A pesar de la importancia de los parámetros anteriormente descritos para la detección de la desnutrición en la práctica clínica, nuevos métodos recientes de diagnóstico por imagen mediante tomografía computarizada han demostrado ser una revolución en la evaluación nutricional, por determinar con gran precisión la MM a partir de un único

corte transversal a nivel de L3 y por ser un factor pronóstico en la evolución de los pacientes con cáncer (114, 148). 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 diferentes tipos de cáncer, entre los que se encuentran las neoplasias de cabeza y cuello (142, 148)a. Estos nuevos métodos de diagnóstico por imagen surgen debido a la gran variabilidad inter e intra observador en cuanto a la toma de parámetros antropométricos, a la alteración de parámetros bioquímicos por factores externos como inflamación, edemas o hiperhidratación y una sensibilidad muy limitada de estos métodos para detectar pacientes con obesidad sarcopénica (105, 116, 149). Por otro lado, las imágenes mediante TC utilizadas desde hace mucho tiempo para el diagnóstico del cáncer o la planificación de la radioterapia proporcionan un análisis altamente diferenciado de la composición del cuerpo humano con discriminación de órganos y tejidos. La MM a nivel de la tercera vértebra lumbar ha demostrado una elevada correlación con el tejido muscular total del organismo, mediante el índice musculoesquelético (114, 150).

Uno de los objetivos de esta tesis doctoral ha sido determinar la composición corporal completa (masa muscular, tejido adiposo intramuscular, subcutáneo y visceral) mediante la TC de planificación de la radioterapia a nivel de L3, en pacientes con neoplasias malignas de pulmón y aparato digestivo, por presentar un elevado riesgo de desnutrición. La media de la MM analizada por TC de mediante el *software NIH Image J*, fue de 119,41 (\pm 35,54) cm², y la media del IME fue de 71,50 (\pm 20,57) cm²/m², estando la pre-sarcopenia presente en el 13,64% de los pacientes. Por otro lado, los pacientes analizados con el *software* de RT MIM®, presentaron una MM promedio de 123,81 (\pm 34,01) cm². Además, casi la mitad de los pacientes (46,94%); 8 mujeres (50%) y 15 varones (45,45%), presentaron un IME por debajo del punto de corte.

La importancia de este análisis es que, teniendo en cuenta que la actual evidencia científica sugiere que la masa muscular puede ser mejor predictor de la administración de medicamentos y terapias antineoplásicas que el peso o el área de superficie corporal, ambos parámetros utilizados en la práctica clínica habitual (124, 126, 128).

Los estudios más recientes relacionan la composición corporal con la prevalencia de toxicidad, siendo la MM determinada mediante cortes TC un factor limitante para la dosis total de QT administrada (151). Las investigaciones en este campo adquieren cada día más importancia y algunos estudios muestran el papel de la composición corporal, especialmente en cuanto a la administración del fármaco 5-FU, ya que podría presentar mayores toxicidades en los pacientes con sarcopenia (128, 151, 152).

Con relación al estudio del tejido adiposo mediante tomografía computarizada, la baja atenuación de los músculos es un signo de la acumulación de triglicéridos en las células musculares (64). La acumulación del tejido adiposo dentro de la masa muscular también se ha demostrado que se asocia con inflamación sistemática, que está fuertemente asociada con inflamación sistemática, disminución de la funcionalidad muscular, aumento de la sarcopenia y aumento de la caquexia cancerosa (64, 65, 127). La TC y la RMN son herramientas que puede proporcionarnos información valiosa sobre la acumulación patológica de grasa intramuscular. En cuanto a su determinación, la acumulación de grasa intramuscular o miosteatosis, es resultado de la retención anormal de lípidos dentro del tejido muscular y se ha asociado con la mayor resistencia a la insulina y disminución de la actividad muscular, por lo que, a mayor grasa infiltrada dentro de los músculos, su densidad (UH) disminuirá (64, 127). Este hecho hace que la densidad

muscular también pueda medirse de acuerdo con las UH de la masa musculoesquelética (153, 154). En nuestro estudio, la media del tejido adiposo intramuscular llevado a cabo en los pacientes con cáncer de pulmón y del aparato digestivo que disponían de una TC en L3 para la planificación de la RT fue de 11,29 (\pm 12,86) cm². Por otro lado, la atenuación del área musculoesquelética en L3 fue de 29,02 (\pm 8,66) UH. De acuerdo con nuestros hallazgos, la mioesteatosis estuvo presente en el 89,89% de los pacientes con cáncer del aparato digesto y pulmón antes de iniciar el tratamiento con radioterapia.

En cuanto a la obesidad, se trata de una patología heterogénea que presenta múltiples diferencias individuales en cuanto al depósito del tejido adiposo en el organismo (64). La acumulación de grasa abdominal, particularmente en el compartimento visceral, puede llevar a la mayoría de los riesgos de salud asociados con la obesidad (155). Hoy en día se conoce que la acumulación de la grasa visceral conlleva a la obesidad abdominal, que es el tipo de obesidad con mayores complicaciones clínicas, como puede ser el aumento de prevalencia de diferentes tipos de cáncer, como tumores de mama, próstata o cáncer colorrectal (155, 156). Numerosos estudios han demostrado una estrecha relación entre la forma de distribución de grasa corporal y la aparición del síndrome metabólico (69, 157). Además de los tumores relacionados con el síndrome metabólico, hoy en día se conocen al menos 13 tipos de cáncer relacionados con la obesidad (158). La acumulación de grasa en esta área puede interrumpir el flujo sanguíneo a los órganos abdominales y disminuir su función, además de aumentar la resistencia a la insulina (incrementando la prevalencia de diabetes) y aumentar los problemas cardiovasculares e hipertensión arterial (159, 160). En cuanto a la acumulación de grasa subcutánea, también está relacionada con el síndrome metabólico y la resistencia a la insulina, aunque en menor medida que la visceral (69, 157). En cuanto a términos de tejido adiposo

determinado mediante TC a nivel de L3 en los pacientes con cáncer de nuestro estudio, se determinó un promedio de 131,92 (\pm 76,80) cm² de tejido adiposo subcutáneo y 133,19 (\pm 85,28) cm² de tejido adiposo visceral. A pesar de que ninguna de estas mediciones tiene actualmente puntos de cortes establecidos para su medición, hoy en día se conoce que a mayor cantidad de tejido adiposo en el organismo, mayor repercusión en la salud de los pacientes con cáncer (64). Además, también se conoce que a menor tejido adiposo mayor relación con la caquexia cancerosa (118). Los estudios llevados a cabo en los pacientes con cáncer utilizando la TC determinan que, si la MM está disminuida y el tejido adiposo aumentado, el paciente presenta obesidad sarcopénica con aumento de múltiples complicaciones clínicas (64). Por otro lado, si el paciente presenta todos los tejidos disminuidos, está relacionado con la caquexia oncológica (118).

Pero la MM disminuida no solo se observa en pacientes que parecen caquéticos o delgados, sino que también puede estar presente en individuos que padecen sobrepeso u obesidad (121, 161). Esto se debe a que los pacientes con cáncer pueden desarrollar simultáneamente pérdida de músculo esquelético y ganancia de tejido adiposo, que se traduce en 'obesidad sarcopénica' (64, 121, 161). La combinación de sarcopenia y obesidad se ha asociado con mayores efectos adversos, según indican varios estudios epidemiológicos (162). Este término está fuertemente relacionado con disminución de la supervivencia, empeoramiento del pronóstico y aumento de los efectos adversos de los tratamientos antineoplásicos administrados, en comparación con los pacientes que únicamente padecen sarcopenia u obesidad (57, 58, 162). En nuestro estudio denominado *“Diagnóstico de pre-sarcopenia mediante un único corte en C3 utilizando el TC de planificación de radioterapia”*, se identificaron en total 11 pacientes (29,73%) con pre-sarcopenia, de los cuales 3 de ellos (27,27%) presentaron pre-sarcopenia

dentro del sobrepeso y 2 de ellos (18,18%) presentaron pre-sarcopenia dentro de la obesidad. Por otro lado, en nuestro estudio denominado *“Tomografía computarizada a nivel de C3 y dinamometría como técnicas de diagnóstico de la sarcopenia en pacientes con cáncer de cabeza y cuello”*, en total se identificaron 54,05% de pacientes con sarcopenia, de los cuales el 32,43% tuvieron un IMC ≥ 25 kg/m². Por último, en nuestro estudio denominado *“Medición de la composición corporal en pacientes oncológicos mediante la TC de planificación a nivel de la tercera vértebra lumbar”*, se identificaron 6 mujeres (37,50%) y 11 hombres (33,33%) con pre-sarcopenia y un IMC ≥ 25 kg/m². Por esta razón, la TC puede ser una técnica útil para identificar a los pacientes con riesgo nutricional, que pueden no ser sospechosos de presentar desnutrición visualmente, ni tampoco con la valoración de su IMC.

A pesar de que la medición de la vértebra a nivel de L3 se utiliza con frecuencia en el análisis de composición corporal y se correlaciona con la totalidad de la MM del organismo, las tomografías computarizadas a nivel L3 son raramente disponibles en todos los pacientes con cáncer. Esto ocurre, por ejemplo, en pacientes con cáncer de cabeza y cuello que, a la vez, tienen el riesgo más elevado de desnutrición (125, 129). Por esta razón, existen estudios que han investigado la correlación existente entre el MM entre las vértebras C3 y L3 del organismo, mediante una regresión lineal multivariada entre ambos niveles, habiendo establecido una correlación positiva (129). En nuestro estudio denominado *“Diagnóstico de pre-sarcopenia mediante un único corte en C3 utilizando el TC de planificación de radioterapia”*, también hemos investigado si existe una buena correlación entre la MM determinada mediante un único corte axial a nivel de C3 y la MM determinada mediante un único corte axial a nivel de L3 en aquellos pacientes que disponían de un TC extenso. Nuestros resultados han determinado una correlación positiva a nivel de la MM (cm²) e IME (cm²/m²), determinado C3 y L3 ($R^2 = 0,879$ y $R^2 = 0,8052$

respectivamente). Hasta la fecha, este es el primer estudio piloto que compara mediante una fórmula matemática tanto la MM como el IME en dos regiones diferentes utilizando la misma TC. Por otra parte, de acuerdo con el diagnóstico de pre-sarcopenia, hubo una fuerte correlación entre el IME de ambas localizaciones y 86,49% de los pacientes con cáncer fueron clasificados dentro del mismo grupo en cuanto a su composición corporal. Tal vez, la presencia de comorbilidades, como por ejemplo ascitis o edema que aparece con tanta frecuencia en los pacientes de cáncer de cabeza y cuello desnutridos y cursan con falso aumento de peso, podría ser la razón de la clasificación desigual de los únicos 5 pacientes restantes (13,51%) que no presentan una buena correlación. Por ello, esta nueva medición permite a los médicos y los demás profesionales sanitarios identificar de manera inmediata mediante una sola imagen y sin radiación adicional, aquellos pacientes con cáncer de cabeza y cuello que presentan pre-sarcopenia. A diferencia de la antropometría, las imágenes determinadas mediante TC ofrecen una gran precisión y su análisis no se ve afectado por las variaciones interpersonales a la hora de realizar las mediciones.

Teniendo en cuenta la ubicación del tumor, los pacientes con cáncer de cabeza y cuello frecuentemente presentan grandes limitaciones a la hora de alimentarse (163, 164). Lo mismo ocurre con los tumores de esófago, pulmón o aparato digestivo superior (165, 166). Por ello, la monitorización de la composición corporal antes de la radioterapia mediante TC en la vértebra C3 o L3, podría ser muy útil para la intervención nutricional y médica, para optimizar el tratamiento, reducir los niveles de toxicidad, aumentar la supervivencia y mejorar la calidad de vida (128, 167).

Por otro lado, nuestro estudio ha cuantificado por primera vez la prevalencia tanto 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, como cuantificación de la fuerza mediante dinamometría, y se ha diagnosticado un 54,05% de pacientes con sarcopenia. Teniendo en cuenta que, según la bibliografía, hasta un 50% de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello presentan problemas de malnutrición severa, nuestro estudio coincide con la experiencia de otros autores en este campo (76). Asimismo, 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 (128, 163).

Otro concepto que ha recibido elevada importancia en los últimos años además del término de sarcopenia es la pérdida de fuerza muscular o dinapenia, ya que conlleva 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 (103, 168). Nuestro estudio denominado *“Tomografía computarizada a nivel de C3 y dinamometría como técnicas de diagnóstico de la sarcopenia en pacientes con cáncer de cabeza y cuello”*, indica que la MM mediada en C3 través del IME (kg/m²) estaba disminuida en el 59,46% de todos los pacientes y el 64,86% de los pacientes presentaron dinapenia. Los datos obtenidos de nuevo coinciden con publicaciones previas de otros autores, concretamente con Wendrich AW 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 (Kg/m²) medido en L3 (125). También coinciden con las investigaciones realizadas por el grupo de Campello Queiroz y cols. que demostraron que aproximadamente la mitad de los pacientes con tumores de cabeza y cuello presentan baja fuerza muscular (168). Esta segunda parte adquiere gran importancia debido a que la baja fuerza de agarre está fuertemente e inversamente relacionada con el aumento de la morbi – mortalidad 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 los estudios publicados recientemente (48, 168). En cuanto a las características de nuestros pacientes con cáncer de cabeza y cuello y miosteatosi, la determinación del tejido adiposo intermuscular fue de $6,69 (\pm 3,8)$ cm², y el tejido adiposo intramuscular de $2,06 (\pm 1,11)$ cm². Pese a que actualmente no existen puntos de corte establecidos para la miosteatosi presente en C3, estos datos nos aportan información importante sobre la cantidad de tejido adiposo inter e intramuscular. Además, nuestro estudio correlaciona por primera vez el índice musculoesquelético medido mediante TC a nivel de C3 con la funcionalidad del músculo evaluada mediante la fuerza prensora de la mano, y se ha encontrado una asociación estadísticamente significativa, tanto en la mano fuerte como en la mano débil ($p < 0,005$). Esta parte es de gran importancia, ya que, para el diagnóstico de sarcopenia según el actual Consenso Europeo, deben de coexistir una depleción de la masa muscular con una menor funcionalidad o rendimiento físico (48). Además, nuestros hallazgos demuestran que aquellos pacientes con mayor depleción de masa muscular en C3 presentan una menor funcionalidad. En cuanto a la correlación del IME con el perímetro muscular braquial, indicador ampliamente utilizado en la práctica clínica hospitalaria habitual, nuestros datos no alcanzan a demostrar la relación del índice músculo esquelético con la circunferencia muscular braquial, sin embargo, sí indica cierta tendencia de correlación. Esto posiblemente se deba a la gran variabilidad inter e intra observador en cuanto a la toma de parámetros antropométricos, a la alteración de los datos por factores externos como inflamación, edemas o hiperhidratación y una sensibilidad más limitada de estos métodos en comparación con la TC para diagnosticar la malnutrición (64, 96).

Por último, las imágenes de la TC de planificación son fácilmente accesibles y se usan rutinariamente en cualquier servicio de Oncología Radioterápica para la planificación del tratamiento, pudiendo

aprovecharse en cualquier momento también para análisis de composición corporal y evaluación de masa muscular y tejido adiposo en pacientes con cáncer que vayan a ser sometidos a radioterapia. Además, la TC como herramienta también es capaz de determinar la composición corporal de los pacientes con cáncer y comparar la variación de la composición utilizando mediciones a diferentes tiempos. A continuación, en las siguientes figuras (**Figura 42** y **Figura 43**) se muestran cortes de TC en dos tiempos diferentes y en cuatro tiempos diferentes tras el inicio de la radioterapia.

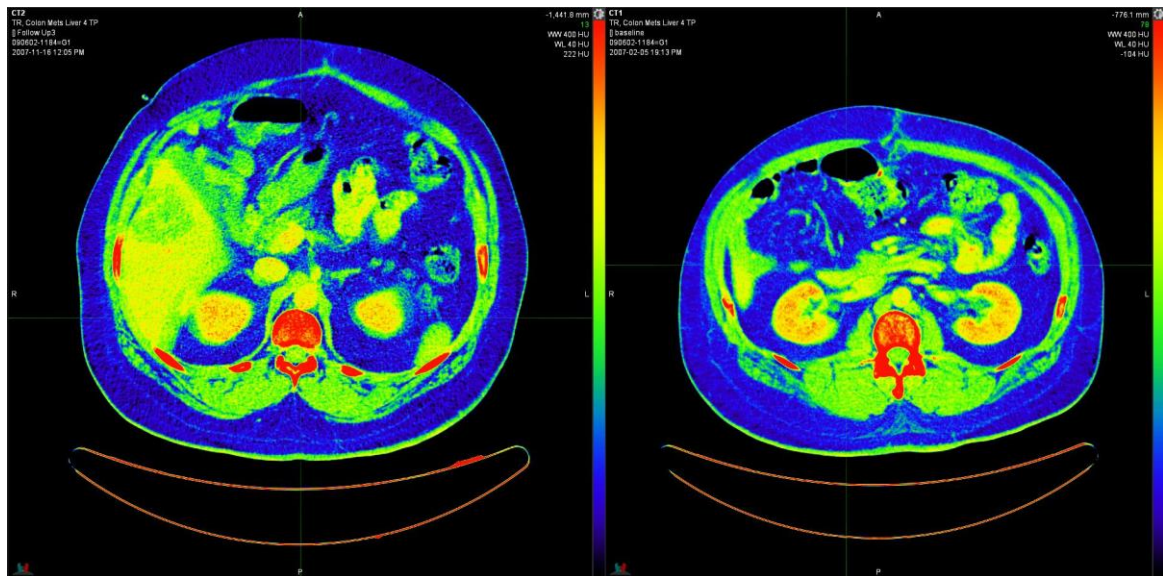


Figura 42. Cambios en la composición corporal determinada mediante TC en L3 de un paciente con cáncer en 2 tiempos diferentes. Composición corporal al inicio del tratamiento con RT (derecha) y composición corporal 6 meses más tarde (izquierda). Elaboración propia.

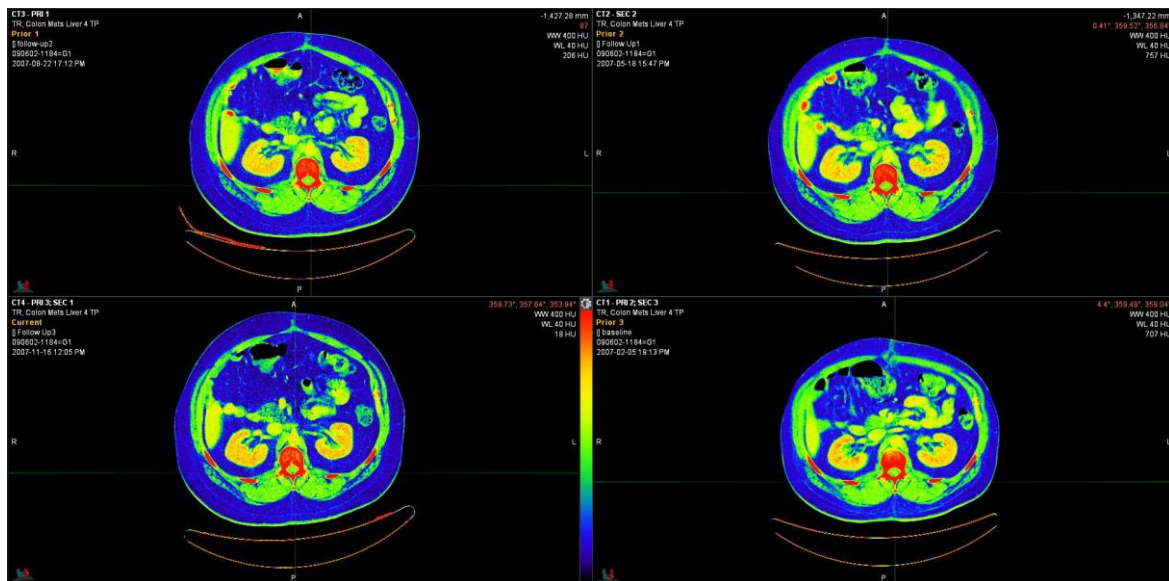


Figura 43. Cambios en la composición corporal en un paciente con cáncer determinada mediante TC a nivel de L3 en 4 tiempos diferentes. En la imagen se muestran diferentes imágenes de un mismo paciente a lo largo del tiempo y los cambios en su composición corporal. *Elaboración propia*

A continuación, se muestran otras imágenes de nuestros pacientes con un TC extenso de RT pudiendo ser aprovechadas para información nutricional y determinar así la composición corporal (**Figura 44, 45, 46, 47 y 48**). Hoy en día, los valores antropométricos siguen siendo los métodos más utilizados en la práctica clínica para evaluar y cuantificar la reducción de masa muscular y diagnosticar la desnutrición. No obstante, en los pacientes con cáncer, la TC es una herramienta muy utilizada para el diagnóstico de la enfermedad o la planificación del tratamiento con RT, por lo que, en este caso, las imágenes obtenidas puede ser muy útiles y de gran precisión siempre que no se realicen exclusivamente para la determinación de la composición corporal.

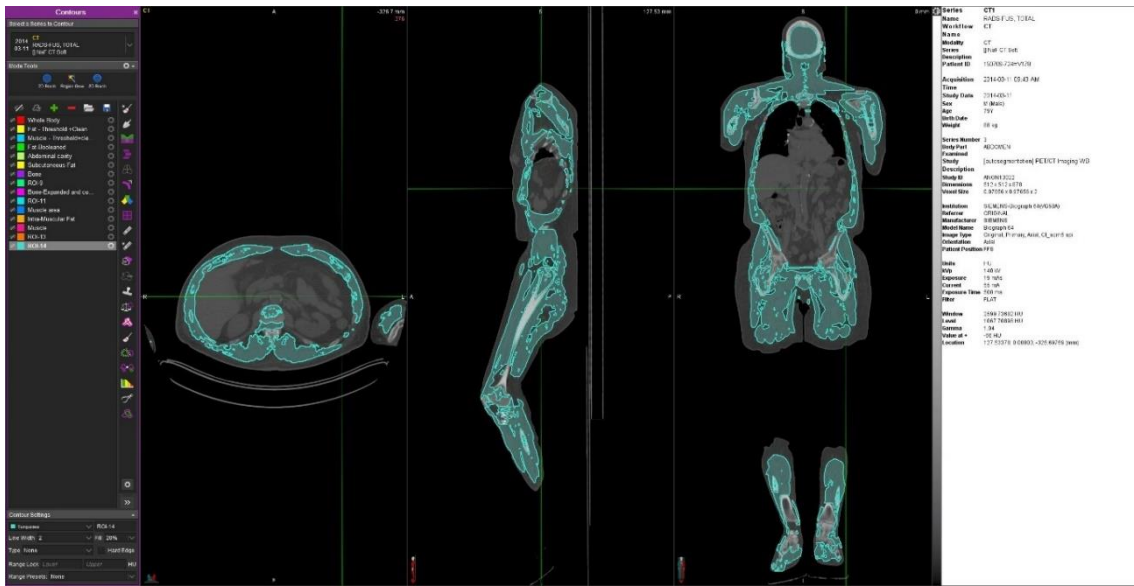


Figura 44. Determinación de la MM total en un paciente con cáncer analizada mediante la TC de planificación de RT. Elaboración propia.

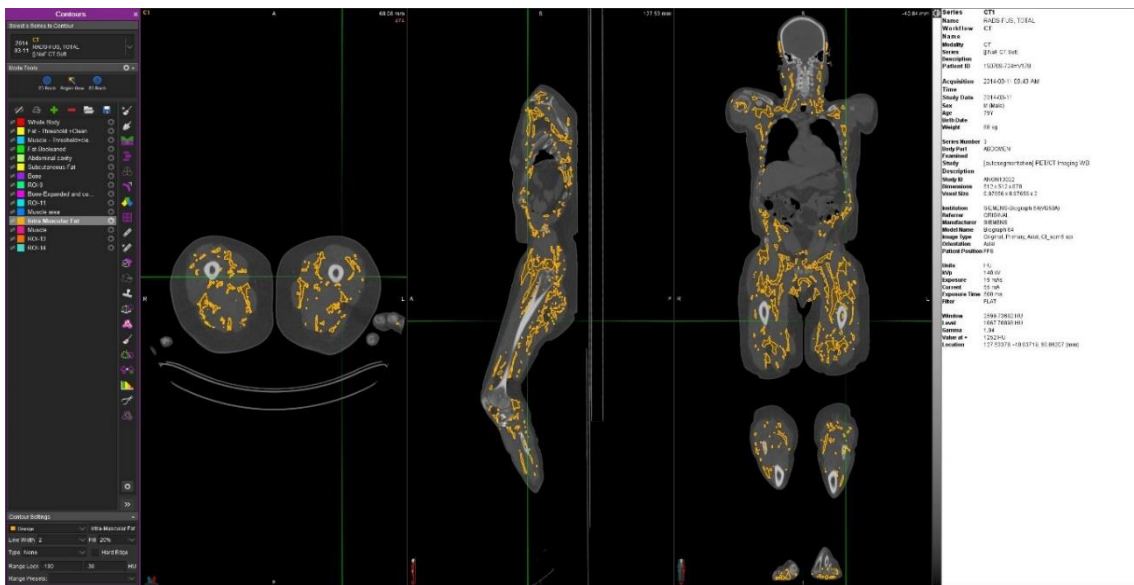


Figura 45. Determinación del TAIM total en un paciente con cáncer analizado mediante la TC de planificación de RT. Elaboración propia.

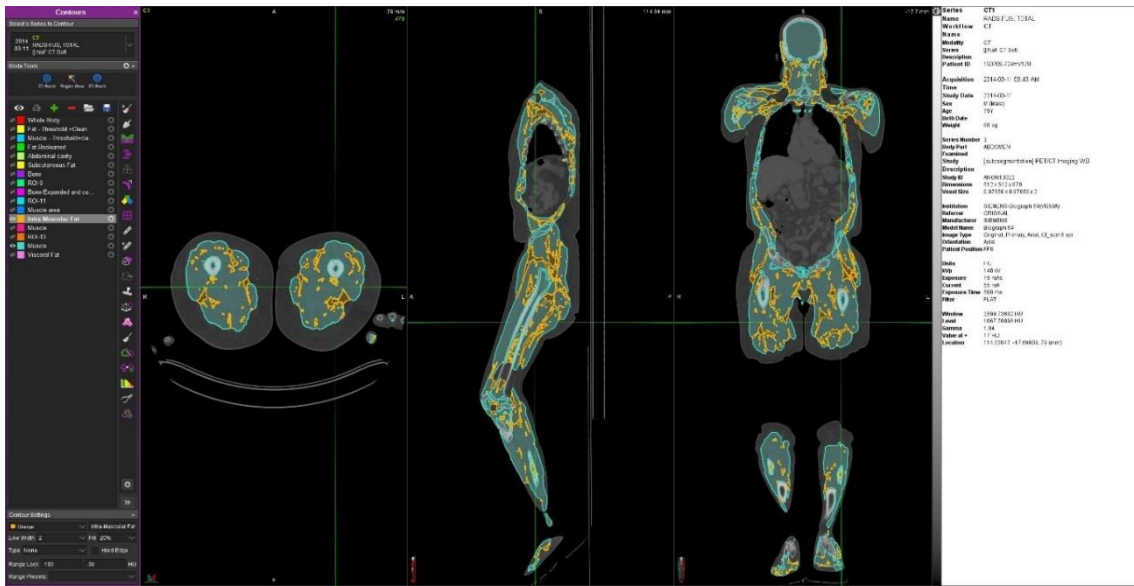


Figura 46. Determinación de la MM y del TAIM total en un paciente con cáncer analizada mediante la TC de planificación de RT. Elaboración propia.

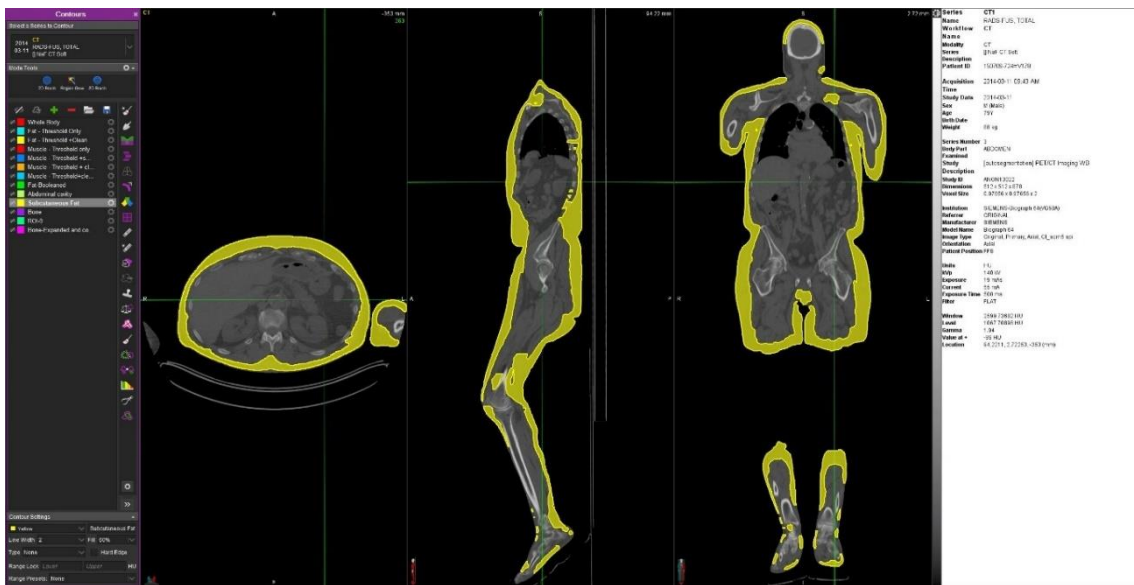


Figura 47. Determinación del TAS total en un paciente con cáncer analizado mediante la TC de planificación de RT. Elaboración propia.

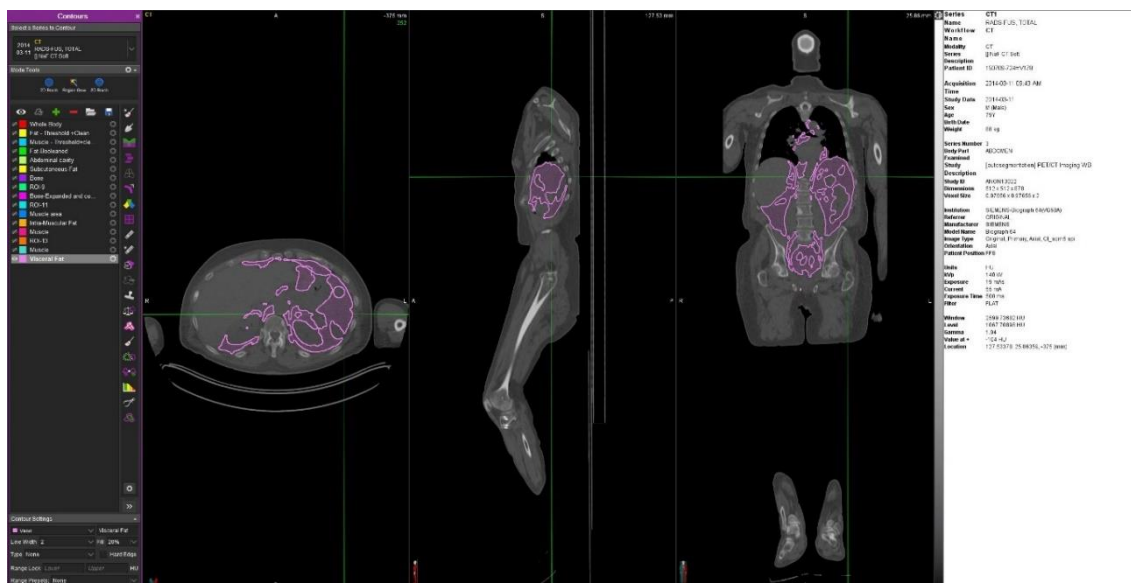


Figura 48. Determinación del TAV total en un paciente con cáncer analizado mediante la TC de planificación de RT. Elaboración propia.

La TC es una herramienta importante que puede predecir los resultados clínicos en pacientes con cáncer mediante la determinación de su composición corporal. Las investigaciones futuras deben orientarse en cambiar el uso del peso corporal o el IMC por imágenes de TC en todos los pacientes oncológicos. Por otro lado, se necesitan más estudios en la localización C3, especialmente en pacientes de cabeza y cuello, para observar la variabilidad de la masa muscular a este nivel. La presencia de edema, localización tumoral u operación quirúrgica antes de la radioterapia a nivel de los músculos paravertebrales y esternocleidomastoideos (como por ejemplo en el cáncer laríngeo), podría aumentar o disminuir las mediciones del IME.

Nuestro estudio tiene varias limitaciones: por un lado, la delineación de los músculos fue realizada manualmente por una sola investigadora. Por otro lado, el reciente consenso de sarcopenia enfatiza la importancia de evaluar la funcionalidad o la fuerza muscular, ya que la sarcopenia se define como baja masa muscular acompañada de baja fuerza muscular

o baja funcionalidad muscular (48). Nuestro estudio actual evaluó la masa muscular utilizando el término de pre-sarcopenia en tres grupos, y la fuerza muscular únicamente en un grupo utilizando el término de sarcopenia según el consenso europeo. Por otro lado, nuestro estudio ha permitido conocer la prevalencia de sarcopenia en los pacientes con cáncer de cabeza y cuello, pero no establecer una relación causal entre la pérdida de masa muscular y pérdida de fuerza.

No obstante, pese a que el tamaño de nuestro estudio es limitado, estos hallazgos podrían ser útiles para muchas investigaciones adicionales, especialmente en pacientes que tienen falta de imágenes abdominales (comúnmente utilizado hoy en día como el objetivo estándar, pero no es factible para todos los pacientes que podrían presentar desnutrición). Por otro lado, nuestra experiencia en cuanto al análisis de composición corporal completa a nivel de L3 podría ser un paso importante para introducir en la práctica clínica habitual de los pacientes con cáncer sometidos a tratamiento de radioterapia. La medición de la MM mediante TC constituye una prueba objetiva independientemente de la capacidad de colaboración del sujeto en las diferentes pruebas realizadas hasta ahora. La determinación de la MM mediante la TC de RT es el primer paso para diagnosticar la malnutrición de manera precoz antes de iniciar el tratamiento, lo que permitiría en un futuro establecer protocolos para la identificación, seguimiento y tratamiento de estos pacientes.

CONCLUSIONES

- 1) Las anomalías del músculo esquelético están presentes con elevada frecuencia en pacientes con cáncer de pulmón y del aparato digestivo antes de iniciar el tratamiento con radioterapia ya que el 46,94% presentaron pre-sarcopenia y el 81,25% presentaron miosteatosis.
- 2) Las anomalías del tejido adiposo también están presentes con elevada frecuencia en pacientes con cáncer de pulmón y del aparato digestivo, con una alta prevalencia de tejido adiposo visceral (133,19 cm²), subcutáneo (131,92 cm²) e intramuscular (11,29 cm²).
- 3) La correlación positiva que hemos determinado entre la MM (cm²) e IME (cm²/m²) a nivel de C3 y L3 ($R^2 = 0.876$ y $R^2 = 0.805$ respectivamente), permite diagnosticar la pre-sarcopenia mediante TC a nivel cervical, sin necesidad de realizar una medición a nivel lumbar.
- 4) Se ha demostrado una correlación estadísticamente significativa entre el IME (cm²/m²) y la fuerza prensora de mano ($p < 0.001$), lo que nos permite determinar que aquellos pacientes con mayor depleción de MM presentan menor funcionalidad muscular. Respecto a la circunferencia muscular braquial, no se ha demostrado una correlación positiva como con la fuerza muscular.
- 5) Se ha detectado una elevada prevalencia de pre-sarcopenia (59,46%) y dinapenia (64,86%) en los pacientes con cáncer de cabeza y cuello antes de iniciar el tratamiento con radioterapia, así como una elevada prevalencia de sarcopenia (54,05%) diagnosticada mediante TC a nivel de C3 y dinamometría. Además, se ha

detectado una prevalencia moderada de obesidad sarcopénica (32,43%).

- 6) Existe una elevada prevalencia de pérdida de peso involuntaria de los pacientes con cáncer del aparato digestivo antes de iniciar el tratamiento con radioterapia, con una media de 15,85% de pérdida de peso, lo que corresponde con desnutrición grave. Como consecuencia, existe una alteración nutricional a nivel bioquímico de estos pacientes con un déficit de proteínas totales (72,73%), albúmina (49,91%), vitamina B12 (65%) y vitamina D (55,46%).

- 7) 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 para determinar la pre-sarcopenia dado su gran accesibilidad y utilidad, sin necesidad de emplear otras pruebas más laboriosas o costosas con un margen mayor de error.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.NCI Dictionary of Cancer Terms [Internet]. National Cancer Institute. 2011 [citado 17 de agosto de 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms>
- 2.Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*. 2011;144(5):646-74.
- 3.Martín de Civetta MT, Civetta JD. [Carcinogenesis]. *Salud Publica Mex*. 2011;53(5):405-14.
- 4.Podlaha O, Riester M, De S, Michor F. Evolution of the cancer genome. *Trends Genet TIG*. 2012;28(4):155-63.
- 5.Basu AK. DNA Damage, Mutagenesis and Cancer. *Int J Mol Sci*. 2018;19(4).
- 6.Fouad YA, Aanei C. Revisiting the hallmarks of cancer. *Am J Cancer Res*.2017;7(5):1016-1036
- 7.Ciencias Biomedicas R. OXIDATIVE STRESS, DNA DAMAGE AND CANCER (IN SPANISH).2015;6:107-17.
- 8.Malvezzi M, Carioli G, Bertuccio P, Boffetta P, Levi F, La Vecchia C, et al. European cancer mortality predictions for the year 2017, with focus on lung cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2017;28(5):1117-23.
- 9.Redecan - Intranet [Internet]. [citado 17 de agosto de 2019]. Disponible en: <http://redecan.org/intranet/login/?dpage=%2Fintranet%2Findex%2Ecfm%3F>
- 10.Potter J, Brown L, Williams RL, Byles J, Collins CE. Diet Quality and Cancer Outcomes in Adults: A Systematic Review of Epidemiological Studies. *Int J Mol Sci*. 2016;17(7).
- 11.Grosso G, Bella F, Godos J, Sciacca S, Del Rio D, Ray S, et al. Possible role of diet in cancer: systematic review and multiple meta-analyses of dietary patterns, lifestyle factors, and cancer risk. *Nutr Rev*. 01 de 2017;75(6):405-19.
- 12.Cáncer [Internet]. [citado 17 de agosto de 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
- 13.Las_Cifras_del_cancer_en_Espana2018.pdf [Internet]. [citado 17 de agosto de 2019]. Disponible en:https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_Cifras_del_cancer_en_Espana2018.pdf
- 14.Willett WC. Diet and cancer. *The Oncologist*. 2000;5(5):393-404.
- 15.Fernández López MT, Saenz Fernández CA, de Sás Prada MT, Alonso Urrutia S, Bardasco Alonso ML, Alves Pérez MT, et al. [Malnutrition in patients with cancer; four years experience]. *Nutr Hosp*. 2013;28(2):372-81.
- 16.García-Luna PP, Parejo Campos J, Pereira Cunill JL. Causas e impacto clínico de la desnutrición y caquexia en el paciente oncológico. *Nutr Hosp*. 2006; 21:10-6.
- 17.Dewys WD, Begg C, Lavin PT, Band PR, Bennett JM, Bertino JR, et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Med*. o 1980;69(4):491-7.
- 18.Gomez-Candela C, Segura A, Pardo J, Jara C, Zugazabeitia L, Carulla J. Results of the epidemiological study "nupac" on the nutrition of patients (P) with locally advanced or metastatic cancer (LAMC). *Clin Nutr*. 2003;22.
- 19.Segura A, Pardo J, Jara C, Zugazabeitia L, Carulla J, de Las Peñas R, et al. An epidemiological evaluation of the prevalence of malnutrition in Spanish patients with locally advanced or metastatic cancer. *Clin Nutr Edinb Scotl*. 2005;24(5):801-14.
- 20.Marín Caro M, Laviano A, Pichard C, Gómez Candela C. Relación entre la intervención nutricional y la calidad de vida en el paciente con cáncer. *Nutr Hosp*. 2007;22(3):337-50.

21. Davis MP, Dickerson D. Cachexia and anorexia: cancer's covert killer. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 2000;8(3):180-7.
22. Tisdale MJ. Biology of Cachexia. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 1997;89(23):1763-73.
23. Nelson KA, Walsh D, Sheehan FA. The cancer anorexia-cachexia syndrome. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1994;12(1):213-25.
24. Young CC. Metabolismo de Los Hidratos de Carbono. *Am J Public Health*. 1925;15(3):250-250.
25. Ñamendys-Silva SA, Hernández-Garay M, García-Guillén FJ, Correa-García P, Herrera Gómez Á, Meneses-García A. Urgencias metabólicas en pacientes críticos con cáncer. *Nutr Hosp*. diciembre de 2013;28(6):1851-9.
26. García Vicente E, Del Villar Sordo V, García y García EL. Trastornos del sodio. *Med Clínica*. 24 de abril de 2010;134(12):554-63.
27. Argilés JM, Busquets S, López-Soriano FJ, Figueras M. Fisiopatología de la caquexia neoplásica. *Nutr Hosp*. 2006; 21:4-9.
28. Argilés JM, Busquets S, López-Soriano FJ. Cytokines in the pathogenesis of cancer cachexia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2003;6(4):401-6.
29. Moreno Otero R, Cortés JR. Nutrición y alcoholismo crónico. *Nutr Hosp*. 2008; 23:3-7.
30. Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Panoulas VF, Douglas KM, Nevill AM, Jamurtas AZ, et al. Cigarette smoking associates with body weight and muscle mass of patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional, observational study. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(3):59.
31. Melnyk M, Casey RG, Black P, Koupparis AJ. Enhanced recovery after surgery (ERAS) protocols: Time to change practice? *Can Urol Assoc J*. 2011;5(5):342-8.
32. Belda-Iniesta C, Carpeño J de C. Malnutrición y enfermedad neoplásica. Capítulo III. Soporte Nutricional en el Paciente Oncológico (pp. 35-42). Segunda edición año 2004.
33. Gramlich LM, Sheppard CE, Wasylak T, Gilmour LE, Ljungqvist O, Basualdo-Hammond C, et al. Implementation of Enhanced Recovery After Surgery: a strategy to transform surgical care across a health system. *Implement Sci*. 2017;12.
34. Jovanović G, Jakovljević DK, Lukić-Šarkanović M. Enhanced Recovery in Surgical Intensive Care: A Review. *Front Med*. 2018;5.
35. Candela CG, Pérez LML, Auñón PZ, Suárez LR, Pérez SC, Monzón AZ, et al. Algoritmos de evaluación y tratamiento nutricional en el paciente adulto con cáncer. Capítulo II. Soporte Nutricional en el paciente oncológico (pp. 225-284). Segunda edición año 2004.
36. Chemotherapy Side Effects [Internet]. [citado 17 de agosto de 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/chemotherapy/chemotherapy-side-effects.html>
37. Donaldson SS, Lenon RA. Alterations of nutritional status: impact of chemotherapy and radiation therapy. *Cancer*. 1979;43(5 Suppl):2036-52.
38. Marín Caro MM, Gómez Candela C, Castillo Rabaneda R, Lourenço Nogueira T, García Huerta M, Loria Kohen V, et al. Evaluación del riesgo nutricional e instauración de soporte nutricional en pacientes oncológicos, según el protocolo del grupo español de Nutrición y Cáncer. *Nutr Hosp*. 2008;23(5):458-68.
39. Donaldson SS. Nutritional consequences of radiotherapy. *Cancer Res*. 1977;37(7):2407-13.

40. Champiat S, Lambotte O, Barreau E, Belkhir R, Berdelou A, Carbonnel F, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2016;27(4):559-74.
41. Haanen JB a. G, Carbonnel F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2017;28(4):119-42.
42. 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(5):489-95.
43. Vagnildhaug OM, Brunelli C, Hjermsstad MJ, Strasser F, Baracos V, Wilcock A, et al. A prospective study examining cachexia predictors in patients with incurable cancer. *BMC Palliat Care*. 2019;18(1):46.
44. Porporato PE. Understanding cachexia as a cancer metabolism syndrome. *Oncogenesis*. 2016;5(2):e200-e200.
45. Argilés JM, Busquets S, Stemmler B, López-Soriano FJ. Cancer cachexia: understanding the molecular basis. *Nat Rev Cancer*. 2014;14(11):754-62.
46. Schmidt SF, Rohm M, Herzig S, Berriel Diaz M. Cancer Cachexia: More Than Skeletal Muscle Wasting. *Trends Cancer*. 2018;4(12):849-60.
47. García-Luna PP, Parejo Campos J, Aliaga Verdugo A, Pachón Ibáñez J, Serrano Aguayo P, Pereira Cunill JL. Nutrición y cáncer [Puesta al día sobre paciente crónico con necesidad de soporte nutricional]. *Nutr Hosp Supl*. 2012;5(1):17-32.
48. 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(1):16-31.
49. Thomas DR. Loss of skeletal muscle mass in aging: Examining the relationship of starvation, sarcopenia and cachexia. *Clin Nutr*. 2007;26(4):389-99.
50. Morishita S. Prevalence of Sarcopenia in Cancer Patients: Review and Future Directions. *Int J Phys Med Rehabil*. 2016;4(3).
51. Thomas DR. Loss of skeletal muscle mass in aging: Examining the relationship of starvation, sarcopenia and cachexia. *Clin Nutr*. 2007;26(4):389-99.
52. Delmonico MJ, Beck DT. The Current Understanding of Sarcopenia. *Am J Lifestyle Med*. 2016;11(2):167-81.
53. Zhang G, Li X, Sui C, Zhao H, Zhao J, Hou Y, et al. Incidence and risk factor analysis for sarcopenia in patients with cancer. *Oncol Lett*. 2016;11(2):1230-4.
54. Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Topinková E, Michel J-P. Understanding sarcopenia as a geriatric syndrome. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010;13(1):1-7.
55. Argilés JM, Campos N, Lopez-Pedrosa JM, Rueda R, Rodríguez-Mañas L. Skeletal Muscle Regulates Metabolism via Interorgan Crosstalk: Roles in Health and Disease. *J Am Med Dir Assoc*. 2016;17(9):789-96.
56. Thomas DR. Loss of skeletal muscle mass in aging: examining the relationship of starvation, sarcopenia and cachexia. *Clin Nutr Edinb Scotl*. 2007;26(4):389-99.
57. Carneiro IP, Mazurak VC, Prado CM. Clinical Implications of Sarcopenic Obesity in Cancer. *Curr Oncol Rep*. 2016;18(10):62.
58. Gonzalez MC, Pastore CA, Orlandi SP, Heymsfield SB. Obesity paradox in cancer: new insights provided by body composition. *Am J Clin Nutr*. 2014;99(5):999-1005.

59. Barazzoni R, Bischoff SC, Boirie Y, Bussetto L, Cederholm T, Dicker D, et al. Sarcopenic obesity: Time to meet the challenge. *NCBI*. 2018;76(6):1787-1793
60. Andò S, Gelsomino L, Panza S, Giordano C, Bonofiglio D, Barone I, et al. Obesity, Leptin and Breast Cancer: Epidemiological Evidence and Proposed Mechanisms. *Cancers*. 2019;11(1).
61. Pischon T, Nimpitsch K. Obesity and Risk of Cancer: An Introductory Overview. *Recent Results Cancer Res Fortschritte Krebsforsch Progres Dans Rech Sur Cancer*. 2016; 208:1-15.
62. Stone TW, McPherson M, Gail Darlington L. Obesity and Cancer: Existing and New Hypotheses for a Causal Connection. *EBioMedicine*. 2018; 30:14-28.
63. González-Campoy JM. Bariatric endocrinology, adiposopathy, and disorders of regional fat distribution. *AACE Clin Case Rep*. 2017;3(4): e387-90.
64. Yip C, Dinkel C, Mahajan A, Siddique M, Cook GJR, Goh V. Imaging body composition in cancer patients: visceral obesity, sarcopenia and sarcopenic obesity may impact on clinical outcome. *Insights Imaging*. 2015;6(4):489-97.
65. Stretch C, Aubin J-M, Mickiewicz B, Leugner D, Al-manasra T, Tobola E, et al. Sarcopenia and myosteatorsis are accompanied by distinct biological profiles in patients with pancreatic and periampullary adenocarcinomas. *PLoS ONE*. 2018;13(5).
66. Hu HH, Chen J, Shen W. Segmentation and quantification of adipose tissue by magnetic resonance imaging. *Magma NYN*. 2016;29(2):259-76.
67. Carvajal Carvajal C. Tejido adiposo, obesidad e insulino resistencia. *Med Leg Costa Rica*. 2015;32(2):138-44.
68. Rodríguez-Rodríguez E, Perea JM, López-Sobaler AM, Ortega RM. Obesidad, resistencia a la insulina y aumento de los niveles de adipoquinas: importancia de la dieta y el ejercicio físico. *Nutr Hosp*. 2009;24(4):415-21.
69. Esposito K, Chiodini P, Colao A, Lenzi A, Giugliano D. Metabolic Syndrome and Risk of Cancer. *Diabetes Care*. 2012;35(11):2402-11.
70. Lennon H, Sperrin M, Badrick E, Renehan AG. The Obesity Paradox in Cancer: a Review. *Curr Oncol Rep*. 2016;18(9).
71. 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 2015;33(1):90-9.
72. Nova E, Montero A. La estrecha relación entre la nutrición y el sistema inmunitario. Capítulo I. Soporte Nutricional en el paciente oncológico (pp. 9-21). Segunda edición año 2004.
73. Isenring EA, Capra S, Bauer JD. Nutrition intervention is beneficial in oncology outpatients receiving radiotherapy to the gastrointestinal or head and neck area. *Br J Cancer*. 2004;91(3):447-52.
74. Murry DJ, Riva L, Poplack DG. Impact of nutrition on pharmacokinetics of anti-neoplastigents. *Int J Cancer Suppl J Int Cancer Suppl*. 1998; 11:48-51.
75. Luis DA, de la Fuente B, Izaola O, Martín T, Cuellar L, Terroba MC. Clinical effects of a hypercaloric and hyperproteic oral supplement enhanced with W3 fatty acids and dietary fiber in postsurgical ambulatory head and neck cancer patients. *Nutr Hosp*. 2014;31(2):759-63.
76. Van Bokhorst-de van der Schuer null, van Leeuwen PA, Kuik DJ, Klop WM, Sauerwein HP, Snow GB, et al. The impact of nutritional status on the prognoses of patients with advanced head and neck cancer. *Cancer*. 1999;86(3):519-27.

77. Monzón AZ. Implicaciones de la cirugía en el enfermo oncológico. Capítulo XV. Soporte Nutricional en el paciente oncológico (pp. 197-211). Segunda edición año 2004.
78. Kurk S, Peeters P, Stellato R, Dorresteijn B, Jong P de, Jourdan M, et al. Skeletal muscle mass loss and dose-limiting toxicities in metastatic colorectal cancer patients. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2019;10(4): 803-813
79. Prado CMM, Antoun S, Sawyer MB, Baracos VE. Two faces of drug therapy in cancer: drug-related lean tissue loss and its adverse consequences to survival and toxicity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2011;14(3):250-4.
80. Ortiz Saavedra PJ, Mendez Silva FJ, Varela Pinedo L, Pamo Reyna O. Variación del estado nutricional del paciente adulto mayor durante la hospitalización en los servicios de medicina de un hospital general. *Rev Medica Hered*. 2007;18(1):4-9.
81. Cintosun U, Altun B, Tasci I. Sarcopenia Is a Condition With Increasing Importance in Medical Oncology. *The Oncologist*. 2016;21(2):e1.
82. Capuano G, Gentile PC, Bianciardi F, Tosti M, Palladino A, Di Palma M. Prevalence and influence of malnutrition on quality of life and performance status in patients with locally advanced head and neck cancer before treatment. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 2010;18(4):433-7.
83. Dawson LA, Sharpe MB. Image-guided radiotherapy: rationale, benefits, and limitations. *Lancet Oncol*. 2006;7(10):848-58.
84. Kiss N, Krishnasamy M, Everitt S, Gough K, Duffy M, Isenring E. Dosimetric factors associated with weight loss during (chemo)radiotherapy treatment for lung cancer. *Eur J Clin Nutr*. 2014;68(12):1309-14.
85. Paccagnella A, Morello M, Da Mosto MC, Baruffi C, Marcon ML, Gava A, et al. Early nutritional intervention improves treatment tolerance and outcomes in head and neck cancer patients undergoing concurrent chemoradiotherapy. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 2010;18(7):837-45.
86. Alhambra Expósito MR, Herrera-Martínez AD, Manzano-García G, Espinosa-Calvo M, Bueno-Serrano CM, Gálvez-Moreno MÁ, et al. Soporte nutricional precoz en pacientes con cáncer de cabeza y cuello. *Nutr Hosp*. 2018;35(3):505-10.
87. Kim SH, Lee SM, Jeung HC, Lee IJ, Park JS, Song M, et al. The Effect of Nutrition Intervention with Oral Nutritional Supplements on Pancreatic and Bile Duct Cancer Patients Undergoing Chemotherapy. *Nutrients*. 2019;11(5).
88. León-Sanz M, Brosa M, Planas M, García-de-Lorenzo A, Celaya-Pérez S, Hernández JÁ. PREDyCES study: The cost of hospital malnutrition in Spain. *Nutrition*. 2015;31(9):1096-102.
89. Brunser O. El tubo digestivo en la desnutrición. *Hoduras Pediátrica*. 2000;(3):5.
90. Velázquez Alva M del C, Irigoyen Camacho ME, Delgadillo Velázquez J, Lazarevich I. The relationship between sarcopenia, undernutrition, physical mobility and basic activities of daily living in a group of elderly women of Mexico City. *Nutr Hosp*. 2013;28(2):514-21.
91. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Camilo ME. Does nutrition influence quality of life in cancer patients undergoing radiotherapy?. *NCBI*. 2003;67(2): 213-20.
92. Cerezo L. Diagnóstico del estado nutricional y su impacto en el tratamiento del cáncer. *Oncol Barc*. 2005;28(3):23-8.
93. Ulibarri JI, Burgos R, Lobo G, Martínez MA, Planas M, Pérez de la Cruz A, et al. Recomendaciones sobre la evaluación del riesgo de desnutrición en los pacientes hospitalizados. *Nutr Hosp*. 2009;24(4):467-72.

94. Ravasco P, Anderson H, Mardones F. Métodos de valoración del estado nutricional. *Nutr Hosp.* 2010;25:57-66.
95. Rocío Campos del Portillo SPM Natalia García Vázquez, Pilar Riobó Serván. Valoración del estado nutricional en el entorno asistencial en España. *Rev Esp Nutr Com.* 2015;(2):195-206.
96. Silvia Sotelo González PSS Juan Antonio Carrasco Álvarez, Paula González. Parámetros antropométricos en la evaluación de la nutrición. *Nutr Hosp.* 2005;(3):965-8.
97. Manuel García Almeida J, García García C, Bellido Castañeda V, Bellido D. Nuevo enfoque de la nutrición. Valoración del estado nutricional del paciente: función y composición corporal. *Nutr Hosp.* 2018;35.
98. Blanco LV, Rausell GL, Vidal VJ, Pérez-Crespo CG, Iniesta C. Valoración nutricional al ingreso hospitalario: iniciación al estudio entre distintas metodologías. *Nutr Hosp.* 2006;21(2):10.
99. Aráuz-Hernández AG, Guzmán-Padilla S, Roselló-Araya M. La circunferencia abdominal como indicador de riesgo de enfermedad cardiovascular. *Acta Med Costarric.* 2013;55(3):7.
100. Mill-Ferreyra E, Cameno-Carrillo V, Saúl-Gordo H, Camí-Lavado MC. Estimación del índice de masa corporal con base en la circunferencia braquial, para pacientes con discapacidad permanente o transitoria. *Med Fam SEMERGEN.* 2018;44(5):304-9.
101. Sanz MJ, Viadero CF, Vélez RV. Valores antropométricos en una población institucionalizada muy anciana. *Nutr Hosp.* 2002;7(5):244-250.
102. Montero YM, Matos JS, Penié JB, Villalón RD, Velázquez MN, Díaz IM. Utilidad de la prealbúmina en la evaluación y seguimiento nutricional de pacientes con riesgos de desnutrición. *Rev Acta Médica.* 2006; 17 (2)
103. Sáez Moreno MÁ, Jiménez Lorenzo R, Lueso Moreno M, García Atienza EM, Castaño M, López Torres Hidalgo J, et al. Dinapenia y función musculoesquelética en los pacientes mayores de 65 años. *Rev Clínica Med Fam.* 2018;11(1):8-14.
104. Volaklis KA, Halle M, Meisinger C. Muscular strength as a strong predictor of mortality: A narrative review. *Eur J Intern Med.* 2015;26(5):303-10.
105. Prado CMM, Heymsfield SB. Lean Tissue Imaging: A New Era for Nutritional Assessment and Intervention. *J Parenter Enter Nutr.* 2014;38(8):940-53.
106. González Jiménez E. Composición corporal: estudio y utilidad clínica. *Endocrinol Nutr.* 2013;60(2):69-75.
107. Lemos T, Gallagher D. Current body composition measurement techniques. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2017;24(5):310-4.
108. Masanés Torán F, Navarro López M, Sacanella Meseguer E, López Soto A. ¿Qué es la sarcopenia? *Semin Fund Esp Reumatol.* 2010;11(1):14-23.
109. Laskey MA. Dual-energy X-ray absorptiometry and body composition. *Nutrition.* 1996;12(1):45-51.
110. Scholz AM, Bünger L, Kongsro J, Baulain U, Mitchell AD. Non-invasive methods for the determination of body and carcass composition in livestock: dual-energy X-ray absorptiometry, computed tomography, magnetic resonance imaging and ultrasound: invited review. *Animal.* 2015;9(7):1250-64.
111. Nelson M, Fitarone MA, Layne JE, Trice I, Economson CD, Fielding RMA, et al. Analysis of body composition techniques and models for detecting changes in soft tissue with strength training. *Am J Clin Nutr.* 1996; 63: 678-686.

112. Proctor DN, O'Brien PC, Atkinson EJ, Nair KS. Comparison of techniques to estimate total body skeletal muscle mass in people in different age groups. *Am J Physiol.* 1992; 277:489-495
113. Pineau J-C, Lalys L, Pellegrini M, Battistini NC. Body Fat Mass Assessment: A Comparison between an Ultrasound-Based Device and a Discovery A Model of DXA. *ISRN Obes.* 2013;2013:462394
114. Mourtzakis M, Prado CMM, Lieffers JR, Reiman T, McCargar LJ, Baracos VE. A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2008;33(5):997-1006.
115. Kays JK, Shahda S, Stanley M, Bell TM, O'Neill BH, Kohli MD, et al. Three cachexia phenotypes and the impact of fat-only loss on survival in FOLFIRINOX therapy for pancreatic cancer. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2018;9(4):673-84.
116. Bhuachalla ÉBN, Daly LE, Power DG, Cushen SJ, MacEneaney P, Ryan AM. Computed tomography diagnosed cachexia and sarcopenia in 725 oncology patients: is nutritional screening capturing hidden malnutrition? *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2018;9(2):295-305.
117. MacDonald AJ, Greig CA, Baracos V. The advantages and limitations of cross-sectional body composition analysis. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2011;5(4):342-9.
118. Prado CM, Birdsell LA, Baracos VE. The emerging role of computerized tomography in assessing cancer cachexia: *Curr Opin Support Palliat Care.* 2009;3(4):269-75.
119. Gomez-Perez SL, Haus JM, Sheean P, Patel B, Mar W, Chaudhry V, et al. Measuring Abdominal Circumference and Skeletal Muscle From a Single Cross-Sectional Computed Tomography Image: A Step-by-Step Guide for Clinicians Using National Institutes of Health ImageJ. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2016;40(3):308-18.
120. Lam Quoc Cuong N, Hong Minh N, Manh Cuong H, Ngoc Quoc P, Hoang Van Anh N, Van Hieu N. Porosity Estimation from High Resolution CT SCAN Images of Rock Samples by Using Housfield Unit. *Open J Geol.* 2018;08:1019-26.
121. Prado CM, Lieffers JR, McCargar LJ, Reiman T, Sawyer MB, Martin L, 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):629-35.
122. Tan BHL, Birdsell LA, Martin L, Baracos VE, Fearon KCH. Sarcopenia in an Overweight or Obese Patient Is an Adverse Prognostic Factor in Pancreatic Cancer. *Clin Cancer Res.* 2009;15(22):6973-9.
123. 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(12):1539-47.
124. Malietzis G, Aziz O, Bagnall NM, Johns N, Fearon KC, Jenkins JT. The role of body composition evaluation by computerized tomography in determining colorectal cancer treatment outcomes: a systematic review. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* 2015;41(2):186-96.
125. Wendrich AW, Swartz JE, Bril SI, Wegner I, de Graeff 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.
126. Crosby V, D'Souza C, Bristow C, Proffitt A, Hussain A, Potter V, et al. Can body composition be used to optimize the dose of platinum chemotherapy in lung cancer? A feasibility study. *Support Care Cancer.* 2017;25(4):1257-61.

127. Zoico E, Corzato F, Bambace C, Rossi AP, Micciolo R, Cinti S, et al. Myosteatosis and Myofibrosis: relationship with aging, inflammation and insulin resistance. *Arch Gerontol Geriatr.* 2013;57(3):411-6.
128. Chamchod S, Fuller CD, Mohamed ASR, Grossberg A, Messer JA, Heukelom J, et al. Quantitative body mass characterization before and after head and neck cancer radiotherapy: A challenge of height-weight formulae using computed tomography measurement. *Oral Oncol.* 2016;61:62-9.
129. Swartz JE, Pothen AJ, Wegner I, Smid EJ, Swart KMA, 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 Oncol.* 2016; 62:28-33.
130. Salas-Salvadó J, Rubio MA, Barbany M, Moreno B. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med Clínica.* 2007;128(5):184-96.
131. Sheryl Zimmerman. Handbook of medical imaging volume 1 physics and psychophysics [Internet]. Health & Medicine presentado en; 04:36:30 UTC [citado 7 de septiembre de 2019]. Disponible en: <https://www.slideshare.net/SherylZimmerman/handbook-of-medical-imaging-volume-1-physics-and-psychophysics>
132. Shiba S, Shibuya K, Katoh H, Koyama Y, Okamoto M, Abe T, et al. No Deterioration in Clinical Outcomes of Carbon Ion Radiotherapy for Sarcopenia Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Anticancer Res.* 2018;38(6):3579-86.
133. Giglio J, Kamimura MA, Souza NC, Bichels AV, Cordeiro AC, Pinho N, et al. Muscle mass assessment by computed tomography in chronic kidney disease patients: agreement with surrogate methods. *Eur J Clin Nutr.* 2019;73(1):46-53.
134. Gustafsson UO, Scott MJ, Hubner M, Nygren J, Demartines N, Francis N, et al. Guidelines for Perioperative Care in Elective Colorectal Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society Recommendations: 2018. *World J Surg.* 2019;43(3):659-95.
135. 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 Off J Am Soc Clin Oncol.* 2013;31(12):1539-47.
136. Mattox TW. Cancer Cachexia: Cause, Diagnosis, and Treatment. *Nutr Clin Pract.* 2017;32(5):599-606.
137. Muscaritoli M, Lucia S, Farcomeni A, Lorusso V, Saracino V, Barone C, et al. Prevalence of malnutrition in patients at first medical oncology visit: the PreMiO study. *Oncotarget.* 2017;8(45).
138. Silva FR de M, de Oliveira MGOA, Souza ASR, Figueroa JN, Santos CS. Factors associated with malnutrition in hospitalized cancer patients: a cross-sectional study. *Nutr J.* 2015;14(1):123.
139. Aapro M, Arends J, Bozzetti F, Fearon K, Grunberg SM, Herrstedt J, et al. Early recognition of malnutrition and cachexia in the cancer patient: a position paper of a European School of Oncology Task Force. *Ann Oncol.* 2014;25(8):1492-9.
140. Arends J, Baracos V, Bertz H, Bozzetti F, Calder PC, Deutz NEP, et al. ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition. *Clin Nutr.* 2017;36(5):1187-96.
141. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, Ballmer P, Biolo G, Bischoff SC, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr.* 2017;36(1):49-64.
142. Gorenc M, Kozjek NR, Strojjan P. Malnutrition and cachexia in patients with head and neck cancer treated with (chemo)radiotherapy. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2015;20(4):249-58.

- 143.Argilés JM, Busquets S, Stemmler B, López-Soriano FJ. Cachexia and sarcopenia: mechanisms and potential targets for intervention. *Curr Opin Pharmacol*. 2015; 22:100-6.
- 144.Pratesi A. Skeletal muscle: an endocrine organ. *Clin Cases Miner Bone Metab* [Internet]. 2013 [citado 29 de septiembre de 2019]; Disponible en: <http://www.ccmbm.com/common/php/portiere.php?ID=f5f0bec3db3835954977f88ba2c865fa>
- 145.Skeletal muscle as an endocrine organ: PGC-1 α , myokines and exercise [Internet]. [citado 29 de septiembre de 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4657151/>
- 146.Wagatsuma A, Sakuma K. Vitamin D Signaling in Myogenesis: Potential for Treatment of Sarcopenia. *BioMed Res Int* [Internet]. 2014 [citado 29 de septiembre de 2019];2014. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4147791/>
- 147.Jung H-W, Kim JW, Kim J-Y, Kim S-W, Yang HK, Lee JW, et al. Effect of muscle mass on toxicity and survival in patients with colon cancer undergoing adjuvant chemotherapy. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 2015;23(3):687-94.
- 148.Grossberg AJ, Chamchod S, Fuller CD, Mohamed ASR, Heukelom J, Eichelberger H, et al. Association of Body Composition With Survival and Locoregional Control of Radiotherapy-Treated Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *JAMA Oncol*. 2016;2(6):782.
- 149.Kazemi-Bajestani SMR, Mazurak VC, Baracos V. Computed tomography-defined muscle and fat wasting are associated with cancer clinical outcomes. *Semin Cell Dev Biol*. 2016;54:2-10.
- 150.Davis AT, Palmer AL, Nisbet A. Can CT scan protocols used for radiotherapy treatment planning be adjusted to optimize image quality and patient dose? A systematic review. *Br J Radiol*. 2017;90(1076):20160406.
- 151.Del Fabbro E, Jatoi A, Davis M, Fearon K, di Tomasso J, Vigano A. Health professionals' attitudes toward the detection and management of cancer-related anorexia-cachexia syndrome, and a proposal for standardized assessment. *J Community Support Oncol*. 2015;13(5):181-7.
- 152.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(11):3264-8.
- 153.Pecorelli N, Carrara G, Cobelli F de, Cristel G, Damascelli A, Balzano G, et al. Effect of sarcopenia and visceral obesity on mortality and pancreatic fistula following pancreatic cancer surgery. *Br J Surg*. 2016;103(4):434-42.
- 154.Martin L, Hopkins J, Malietzis G, Jenkins JT, Sawyer MB, Brisebois R, et al. Assessment of Computed Tomography (CT)-Defined Muscle and Adipose Tissue Features in Relation to Short-Term Outcomes After Elective Surgery for Colorectal Cancer: A Multicenter Approach. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(9):2669-80.
- 155.Rickles AS, Iannuzzi JC, Mironov O, Deeb A-P, Sharma A, Fleming FJ, et al. Visceral obesity and colorectal cancer: are we missing the boat with BMI? *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract*. 2013;17(1):133-43
- 156.Lavalette C, Trétarre B, Rebillard X, Lamy P-J, Cénée S, Menegaux F. Abdominal obesity and prostate cancer risk: epidemiological evidence from the EPICAP study. *Oncotarget*. 2018;9(77):34485-94.
- 157.Engin A. The Definition and Prevalence of Obesity and Metabolic Syndrome. En: Engin AB, Engin A, editores. *Obesity and Lipotoxicity* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017 [citado 30 de septiembre de 2019]. p. 1-17. (Advances in Experimental Medicine and Biology). Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-3-319-48382-5_1

158. Obesity and Cancer Fact Sheet [Internet]. National Cancer Institute. 2017 [citado 30 de septiembre de 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/obesity/obesity-fact-sheet>
159. Hausman GJ, Basu U, Du M, Fernyhough-Culver M, Dodson MV. Intermuscular and intramuscular adipose tissues: Bad vs. good adipose tissues. *Adipocyte*. 2014;3(4):242-55.
160. Ogawa M, Lester R, Akima H, Gorgey AS. Quantification of intermuscular and intramuscular adipose tissue using magnetic resonance imaging after neurodegenerative disorders. *Neural Regen Res*. 2017;12(12):2100-5.
161. Barazzoni R, Bischoff SC, Boirie Y, Busetto L, Cederholm T, Dicker D, et al. Sarcopenic obesity: Time to meet the challenge. *Clin Nutr*. 2018;37(6):1787-93.
162. Baracos VE, Arribas L. Sarcopenic obesity: hidden muscle wasting and its impact for survival and complications of cancer therapy. *Ann Oncol*. 2018;29(2):1-9.
163. Talwar B, Donnelly R, Skelly R, Donaldson M. Nutritional management in head and neck cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol*. 2016;130(S2): S32-40.
164. Capuano G, Grosso A, Gentile PC, Battista M, Bianciardi F, Palma AD, et al. Influence of weight loss on outcomes in patients with head and neck cancer undergoing concomitant chemoradiotherapy. *Head Neck*. 2008;30(4):503-8.
165. Jamshidi S, Hejazi N, Zimorovat AR. Nutritional Status in Patients with Gastrointestinal Cancer in Comparison To Other Cancers In Shiraz, Southern Iran: a Case-Control Study. *World J Plast Surg*. 2018;7(2):186-92.
166. Polański J, Jankowska-Polańska B, Uchmanowicz I, Chabowski M, Janczak D, Mazur G, et al. Malnutrition and Quality of Life in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer. En: Pokorski M, editor. *Pulmonary Care and Clinical Medicine*. Cham: Springer International Publishing; 2017;15-26.
167. Farhangfar A, Makarewicz M, Ghosh S, Jha N, Scrimger R, Gramlich L, et al. Nutrition impact symptoms in a population cohort of head and neck cancer patients: Multivariate regression analysis of symptoms on oral intake, weight loss and survival. *Oral Oncol*. 2014;50(9):877-83.

ANEXO

APROBACIÓN PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

- ANEXO 11 -

Este CEI tras evaluar en su reunión de 26 de Abril de 2018 el Proyecto de Investigación:

Título:	Diagnosis of sarcopenia and measurement of body composition in cancer patients using CT scans		
I.P.:	Bianca Tabita Muresan	Servicio/Unidad	Diabetología

Acuerda respecto a esta documentación:

Que se cumplen los requisitos éticos y metodológicos y la Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado presentado reúnen las condiciones exigidas por este CEI, por tanto se decide su APROBACIÓN.

COMPOSICIÓN DEL CEI

Presidente: Dra. Elena Rubio Gomis (Unidad de Farmacología Clínica)

Vocales:

- Dr. Francisco Antón García (Att primaria)
- Dra. Pilar Blasco Segura (Servicio de Farmacia)
- Dr. Ernesto Bataller Alonso (Director Económico del CHGUV)
- Dña. Pepa Balaguer Cusi (Miembro independiente de la organización asistencial)
- Dr. Enrique Ortega Gonzalez (Gerente Chguv)
- Dra. Dolores Ocete Mochón (Servicio de Microbiología)
- Dr. Miguel García del Toro (Unidad de Infecciosos)
- D. Fráncico Javier Gracia Pérez (Servicio de Reanimación)
- Dr. Julio Cortijo Gimeno (Unidad de Docencia e Investigación)
- Dña. María Teresa Jareño (Unidad de Reanimación Cardíaca)
- D. Alejandro Moner González (Gerencia CHGUV – Asesoría Jurídica)
- Dr. Alberto Berenguer Jofresa (Servicio de Cardiología)
- Dra. Ana Blasco Cordellat (Servicio de Oncología)
- Dr. Antonio Martorell Aragonés (Unidad de Alergología)

Consorcio Hospital General Universitario de Valencia

Comité Ético de Investigación

- Dr. Aurelio Quesada Dorador (Servicio de Cardiología)
- Dra. M^a José Safont Aguilera (Servicio de Oncología)
- Dr. Javier Milara Payá (Servicio de Farmacia)
- Dra. Goitzane Marcaida Benito (Servicio de Análisis Clínicos)
- Dr. Pedro Polo Martín (Servicio de Pediatría- Atención Primaria)
- Dña. Carmen Sarmiento Cabañes (Miembro independiente de la organización asistencial)
- Dr. Enrique Zapater Latorre (Servicio de Otorrino)

Secretario: Dr. Elias Ruiz Rojo (Farmacéutico Att Primaria)

El CEI del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) tanto en su composición como en sus procedimientos y con la legislación vigente que regula su funcionamiento, y que la composición del CEI es la indicada en el anexo I, teniendo en cuenta que en el caso de que algún miembro participe en el ensayo o declare algún conflicto de interés no habrá participado en la evaluación ni en el dictamen de la solicitud de autorización del ensayo clínico

Lo que comunico a efectos oportunos:

Valencia 9 de mayo de 2018

Fdo. Dra. Elena Rubio Gomis
(Presidenta CEI CHGUV)



CONSORCI
HOSPITAL GENERAL
UNIVERSITARI
VALENCIA
COMITE ETICO DE
INVESTIGACION CLINICA

MEASUREMENT OF BODY COMPOSITION IN CANCER PATIENTS USING CT PLANNING SCAN AT THE THIRD LUMBAR VERTEBRA

Muresan BT¹, Sánchez Juan C¹, Artero A¹, Hernández Machancoses A², Almendros-Blanco P², Montoro A³, Roselló Ferrando J⁴, Íñigo Valdenebro R², Ríos Ríos J⁵, Soriano Del Castillo JM⁶, Quirante Cascales JV⁷, López-Torrecilla J².

Author information

- 1) Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital General Universitario de Valencia.
- 2) Departamento de Oncología Radioterápica. ERESA. Hospital General Universitario de Valencia.
- 3) Servicio de Protección Radiológica. Hospital Universitario y Politécnico La Fe.
- 4) Hospital General Universitario de Valencia.
- 5) Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria. Hospital General Universitario de Valencia.
- 6) Unidad Mixta de Investigación en Endocrinología, Nutrición y Dietética Clínica. Universitat de València-Instituto de Investigación Sanitaria La Fe.
- 7) Departamento de Radiodiagnóstico. Hospital General Universitario de Valencia.

Correspondence: bianca.muresan90@gmail.com

ABSTRACT:

Purpose: The main objective was to assess body composition in terms of skeletal muscle index (SMI), myosteatorsis, visceral adipose tissue (VAT), subcutaneous adipose tissue (SAT), and intermuscular adipose tissue (IMAT), as an adjunct of information provided by radiotherapy CT planning scan.

Methods: A sample of 49 patients with lung and digestive cancers, underwent CT scan for radiotherapy treatment, which included measurements at L3 region. Images were analyzed with a radiotherapy contouring software, using different Hounsfield Unit (HU). Cross-sectional areas (cm²) were automatically computed by summing tissue pixels and multiplying by pixel surface area. Low SMI (cm²/m²) and muscle density (HU) were determined according to the recent established cut-off points.

Results: The prevalence of low SMI was detected in 46.94% of patients, being present in 8 women, 4 men with BMI <25 Kg/m², and 11 men with

BMI ≥ 25 Kg/m². The average mean skeletal attenuation of total skeletal muscle area was 29.02 (± 8.66) HU, and myosteatosis was present in 13 women (81.25%) and 31 men (93.94%). Mean SAT was 131.92 (± 76.80) cm², mean VAT 133.19 (± 85.28) cm² and mean IMAT 11.29 (± 12.86) cm².

Conclusion: Skeletal muscle abnormalities are frequently present in cancer patients and low SMM may also exist even in the presence of overweight. As CT scans are an important tool at any radiation oncology department, they could also be used to offer highly sensitive and specific information about body composition, as well as to detect early malnutrition before starting radiotherapy treatment.

Keywords: cancer, radiotherapy, CT scan, body composition

RESUMEN:

Objetivo: Evaluar la composición corporal mediante el índice de músculo esquelético (IME), tejido adiposo visceral (TAV), tejido adiposo subcutáneo (TAS) y tejido adiposo intermuscular (TAIM) o densidad muscular (DM), en pacientes oncológicos antes de iniciar el tratamiento con radioterapia mediante cortes TAC.

Materiales y Métodos: Se estudiaron 49 pacientes con cáncer de pulmón y del aparato digestivo, sometidos a tomografía computarizada con cortes en L3, para la determinación del tratamiento con radioterapia. El tejido adiposo y muscular se cuantificó mediante Unidades Hounsfield (UH), siendo (- 29 + 150 para masa muscular, -190 -30 para TAIM/TAS, y - 150 a -50 para TAV).

Resultados: La prevalencia de un bajo IME se detectó en el 46.94% de los pacientes, estando presente en 8 mujeres, 6 de ellas con un IMC ≥ 25 kg/m². Según la distribución masculina, se identificaron 4 hombres con IMC < 25 kg/m² y 11 hombres con ≥ 25 kg/m². La DM media fue de 29.02 (± 8.66) UH, y la mioesteatosis estuvo presente en 13 mujeres (81.25%) y 31

hombres (93.94%). La media del TAS fue 131.92 (± 76.80) cm², TAV 133.19 (± 85.28) cm² y TAIM 11.29 (± 12.86) cm².

Conclusión: Las anomalías del músculo esquelético y masa grasa son muy frecuentes en pacientes con cáncer, pudiendo existir un bajo IME incluso en presencia de sobrepeso u obesidad. Teniendo en cuenta que el TAC es una herramienta importante en cualquier departamento de radioterapia, también podrían utilizarse para ofrecer información sensible y específica sobre la composición corporal, así como para detectar malnutrición precoz.

Palabras claves: cáncer, radioterapia, tomografía computarizada, sarcopenia, composición corporal

INTRODUCTION:

Patients with cancer often have important nutritional deficiencies that significantly affect their quality of life, and the incidence of malnutrition increases as the disease progresses, until it affects 80% of patients (1). Sarcopenia is the loss of skeletal muscle mass with a decrease in functional impairment and physical disability (2). According to an international group gathered to define sarcopenia in cancer patients, it is a fundamental part of cancer cachexia and an important part of the cancer patient evaluation (3). On the other hand, it is known that decreased muscle mass (MM) in cancer patients also called pre-sarcopenia, increase toxicity levels of treatment and therefore, that occurs with treatment interruptions, dose reductions and higher risk of mortality (2, 3, 4).

In addition, muscle depletion is characterized by a reduction in muscle size and increased proportion of intermuscular and intramuscular fat, denominated 'myosteatosis' (5). This pathological problem is relatively recently characterized, however, interest has been raised by its

relationship to insulin resistance, poor physical function and most recently, poor survival (5, 6).

On the other hand, sarcopenia is not restricted to people who are thin or cachectic (6, 7). This condition called sarcopenic obesity, has been reported to have higher rates of complications and hospital costs than normal weight patients, an observation in accord with the obesity paradox (8). Moreover, cancer patients with sarcopenic obesity had the poorest prognosis (9). Historically, bioelectrical impedance analysis (BIA), body mass index (BMI), triceps skin folder and serum albumin or prealbumin levels, have been used as indicators for detecting malnutrition (10). However, anthropometric quantification methods have a significant inter and intra observer variability and this may limit sensitivity for detecting muscle changes and sarcopenic obesity (2, 10, 11).

However, considering that we are in the age of technology based on imaging techniques, computed tomography (CT) scans which have long been used for the diagnosis of cancer, are becoming forefront strategies for nutritional assessment and intervention (12).

Nowadays, it is known that the cross-sectional areas of tissue in a single image at the third lumbar vertebra, appear to be strongly correlated to whole-body adipose tissue and lean tissue mass (13). Due to these findings, body composition as skeletal muscle mass (SMM), the area of visceral adipose tissue (VAT), subcutaneous adipose tissue (SAT), and intermuscular adipose tissue (IMAT), can be accurately estimated using this approach (12).

As muscularity and adiposity were associated with their own risk for poor health outcomes in cancer patients, our main goal in this study was to detect pre-sarcopenia and myosteatosis, as well as to assess the presence of VAT, SAT and IMAT, using the powerful information provided by CT planning scans in cancer patients evaluated for radiation treatment.

MATERIAL AND METHODS:

Patients:

A sample of 49 patients referred for radiation oncology treatment with lung cancer and tumors that affect the digestive system (esophagus, stomach, pancreas, gallbladder, rectum and anus), were retrospectively analyzed between 2015 and 2017. All patients underwent virtual tomography with a SIEMENS Somaton Sensation Open CT planning scan (120 KV) for radiotherapy treatment preparation, with measurements at the level of L3 area. Patients without clinical data or without suitable CT examinations were excluded from the study.

The following clinical characteristics at the time of the CT scan were recorded: age (> 18 years), tumor stage, secondary pathologies, weight, height, surgery, dose of radiation, type of chemotherapy and surgical outcome. Body Mass Index in kg/m² (BMI) was calculated according to weight and height, and there were applied different categories to classify patients: <18.45 underweight; 18.5 kg/m² to 24.9 kg/m² as normal weight; 25.0 kg/m² to 29.9 kg/m² as overweight; and ≥30.0 kg/m² as obese.

Skeletal muscle and adipose tissue area measurements:

The cross-sectional sectional area of skeletal muscle mass area, subcutaneous adipose tissue area, visceral adipose tissue area, and intermuscular adipose tissue, including skeletal attenuation of skeletal muscle area, were measured using CT scans at the third lumbar vertebra (L3) (Figure 1). This region contains different muscles as psoas and paraspinal muscles, transversus abdominus, external and internal oblique abdominals, and rectus abdominus, as well as visceral, subcutaneous and intermuscular adipose tissue. All images for the study were used for the measurements and plans for the radiotherapy treatment (without an extra patient's irradiation).

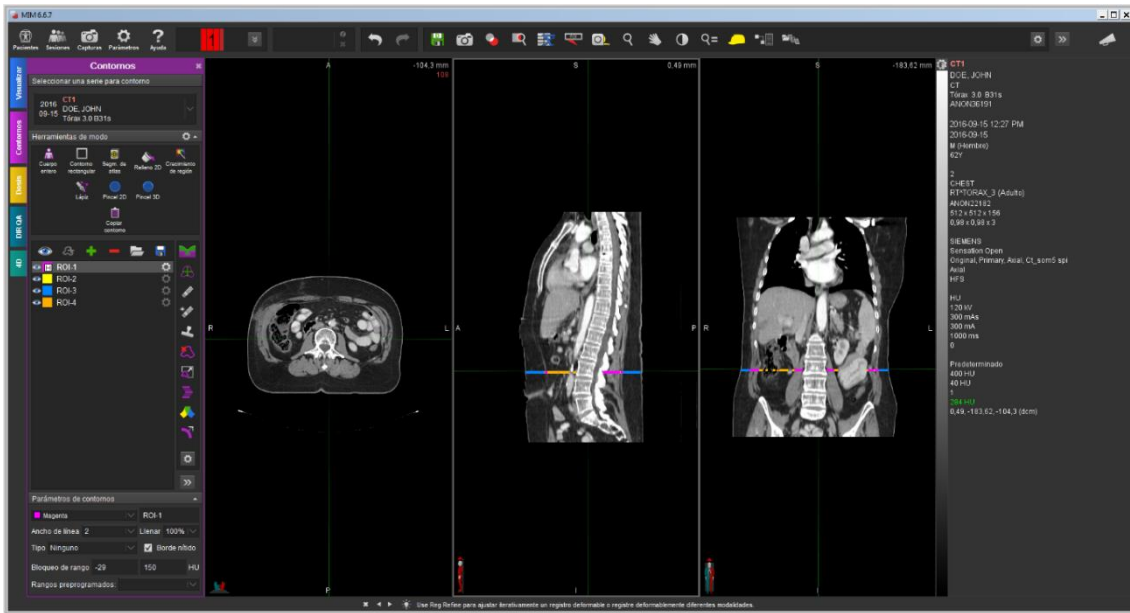


FIGURE 1: Determination of the third lumbar vertebra (L3). An isolated CT image from the third lumbar vertebra (L3) was used for the body measurements. The chosen image was the one with both transverse processes clearly visible, right in the middle of L3. All patients abdominal images were referred for radiotherapy tumor treatment. All images were analyzed using the anonymous mode. Poor quality and unsuitable CT scans were not included for the body analysis.

Images were analyzed with a radiotherapy contouring software (MIM® 6.7 Inc. Cleveland, OH), using different Hounsfield Unit (HU) threshold, being -29 + 150 for SMM, -190 - 30 for SAT and intermuscular adipose tissues (IMAT), and -150 to -50 for VAT (13, 14). Cross-sectional areas (cm²) were automatically computed by summing tissue pixels and multiplying by the surface area (slice thickness range: between 1.5 mm – 3 mm). The data obtained were normalized by height (cm²/m²). Skeletal muscle index (SMI) (cm²/m²) was determined according to the current established cut-off points, being ≤41 cm²/m² for women, ≤53 cm²/m² for men with BMI ≥25 and ≤43 cm²/m² for men with BMI <25 Kg/m² (15). Low muscle density (myosteatosi) was detected according to HU, being <33 for women and <41 for men (5, 16).

An example of how the different tissue areas were measured with MIM® software are shown in Figure 2.

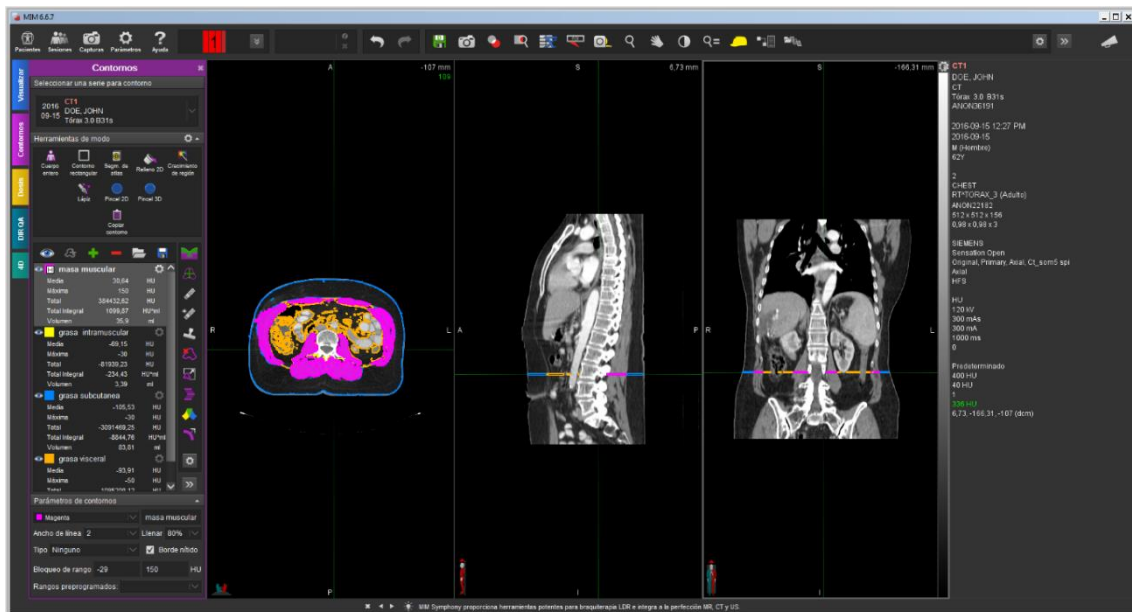


FIGURE 2: Body composition analysis. CT analysis was made by contouring every tissue of interest on the L3 image. Different tissue densities were measured in Hounsfield Units (HU), being $-29 + 150$ for SMM (pink color), $-190 - 30$ for SAT (blue color) and IMAT (green color), and -150 to -50 for VAT (orange color). As fat is more infiltrated inside the muscles, its density (HU), will decrease, so muscle density could also be measured according to the HU of the skeletal muscle mass. After the tagging process, cross-sectional areas of tissues (cm^2) were automatically computed by summing tissue pixels and multiplying by pixel of the surface area.

For the assessment of the cross-sectional areas was used an automatic methodology identification and delineation of the software manually corrected after the automatic coloring, instead of hand free delineation, which overestimates the results.

Statistical analysis:

The different variables contained in the study were analyzed with descriptive statistics and the continuous variables were represented by mean, median, standard deviation and percentiles.

The adjustments of the variables to normality were done with the Shaphiro-Wilk test. The statistical program STATA 14 was used for the analysis.

Ethical considerations:

All CT images were used for the measurements and plans for the radiotherapy treatment (without an extra irradiation). Our retrospective study was approved by the Ethics Committee, however, because all images were used in an anonymized mode and cancer patients have a high risk of morbidity, the informed consent was not necessary according to the laws and 'Best Practice' guidelines.

RESULTS:

A sample of 49 patients (16 women: 33 men), were enrolled in this retrospective study. Patients had different cancer location, being lung cancer (28.57%) esophagus (20.41), stomach (18.37), pancreas (12.24), gallbladder (6.12), rectum (10.20) and anus (4.08).

The clinical and demographic characteristics of the patients, including cancer stage, classification of malignant tumors (TNM) determined according to the American Joint Committee on Cancer staging manual (7th edition), secondary pathologies, type of treatment and surgery outcomes are shown in the following table (Table I).

Table I: Clinical and demographic characteristics of patients.

Clinical feature of variable		Number of cases (%)
Median age (range)	65,10 (32 – 84)	
Sex	Woman 16 Man 33	(32.65%) (67.35%)
Tumor stage	EI 3 EII 10 EIII 32 EIV 4	(6.12%) (20.41%) (65.31%) (8.16%)
Tumor location	Lung 14 Esophagus 10 Stomach 9 Pancreas 6 Gallbladder 3	(28.57%) (20.41%) (18.37%) (12.24%) (6.12%)

	Rectum 5 Anus 2	(10.20%) (4.08%)
Diabetes Mellitus	9	(18.37%)
Hypertension	16	(32.65%)
Dyslipidemia	10	(20.41%)
Hypothyroidism	2	(4.08%)
COPD ^a	4	(8.16%)
Barrett's Esophagus	2	(4.08%)
TB ^b	1	(2.04%)
Osteoporosis	2	(4.08%)
Parkinson	1	(2.04%)
Gastritis	1	(2.04%)
HIV ^c	1	(2.04%)
HCV ^d	1	(2.04%)
Type of treatment	Curative	(95.92%)
	Neoadjuvant ChemoRT ^e	(18.37%)
	Adjuvant ChemoRT ^f	(30.61%)
	Concomitant Chemo - RT ^g	(40.82%)
	Radical	(6.12%)
	Palliative	(4.08%)

^aChronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)

^bTuberculosis (TB)

^cHuman immunodeficiency virus (HIV)

^dHepatitis C virus (HCV)

^eNeoadjuvant concurrent Chemoradiotherapy

^fAdjuvant concurrent Chemoradiotherapy

^gConcomitant Chemoradiotherapy

Mean age of the patients was 65 years old (range 32 – 84 years), mean weight was 66.75 (\pm 11.25) kg, and mean BMI was 24.66 (\pm 3.98) kg/m². In terms of muscle and fat composition of cancer patients before radiotherapy, mean SMM was 123.81 (\pm 34.01) cm², mean SAT 131.92 (\pm 76.80) cm², mean VAT 133.19 (\pm 85.28) cm² and mean IMAT 11.29 (\pm 12.86) cm² (Table II).

Table II: Body composition using CT measurements at L3 vertebra.

	Age (years)	Weight (Kg)	BMI ^a (Kg/m ²)	SMM ^b (cm ²)	SMI ^c (cm ² /m ²)	SAT ^d (cm ²)	VAT ^e (cm ²)	IMAT ^f (cm ²)	Muscle Density ^g (HU)
Mean	65.10	66.75	24.63	123.82	45.51	131.92	133.19	11.29	29.02
SD	11.62	11.25	3.98	34.01	10.33	76.80	85.28	12.86	8.66
Median	66	66	24.83	121.17	45.37	114.17	109.00	6.90	29.32
IQ25 Range	56.50	59.40	22.34	100.72	40.38	75.03	74.29	3.55	22.78
IQ75 Range	73.50	75.50	26.26	145.87	52.00	180.77	184.37	13.90	34.43

^a**BMI (kg/m²)** = Body Mass Index

^b**SMM L3 (cm²)** = Skeletal Muscle surface area at L3 = Sum of spinal vertebrae, transverse abdominus, external/internal oblique, and rectus abdominus muscles divided by CT slice thickness.

^c**Lumbar SMI (cm²/m²)** = Lumbar Skeletal Muscle Index = [SMM at L3/(stature)]²

^d**SAT (cm²)** = Subcutaneous adipose tissue surface area at L3 = The adipose tissue between the muscle and the skin (HU -190 to -30), divided by CT slice thickness.

^e**VAT (cm²)** = Visceral adipose tissue surface area at L3 = Fat surrounding organs (HU -150 to -50), divided by CT slice thickness.

^f**IMAT (cm²)** = Intermuscular adipose tissue surface area at L3 = Fat between and within the muscle groups (HU -190 to -30) divided by CT slice thickness.

Considering sex distribution, mean women weight was 60.9 (±10.09) Kg and most of female were inside the normal BMI range, with an average of 24.23 (±4.24) Kg/m² according to BMI. As about men, mean weight was 69.98 (±10.44) Kg, also with a normal average according BMI, being 24.83 (±3.90) Kg/m².

On the other hand, skeletal muscle abnormalities were frequently present in cancer patients before radiotherapy. The prevalence of low SMI was detected in 46.94% of the sample; 8 women (50%) and 15 men (45.45%). From all women with low SMI, 6 of them (37.50%) had a BMI ≥25 kg/m²,

which were considered sarcopenic obese. From all the male sex, 4 of them (12.12%) had a BMI <25 Kg/m², and 11 (33.33%) had a BMI ≥25 kg/m², being as well sarcopenic obese. (Figure 3).

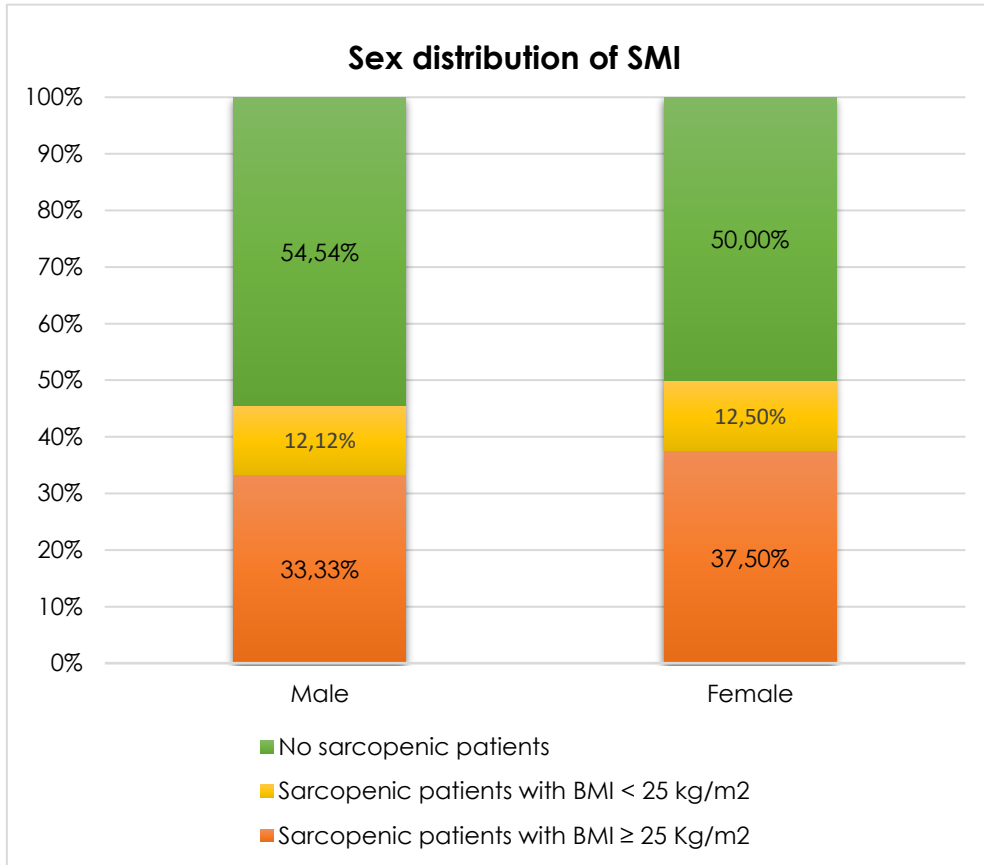


FIGURE 3: Sex distribution of Skeletal Muscle Index (cm²/m²) analyzed by CT scans. From all women with low SMI, 37.50% of them had a BMI ≥25 kg/m², which were considered sarcopenic obese, and 12.50% an BMI <25kg/m². From all the male sex, 12.12% had a BMI <25 Kg/m², and 33.33% had a BMI ≥25 kg/m², being as well sarcopenic obese. On the other hand, 50% of the women and 54.54% of men were considered not sarcopenic.

The mean average of SMI was 45.51 (10.33) cm/m². As about mean skeletal attenuation of total skeletal muscle area was 29.02 (±8.66) HU. This fact shows that myosteatorsis was present in 89.79% of patients. From all of this, 26.53% (13

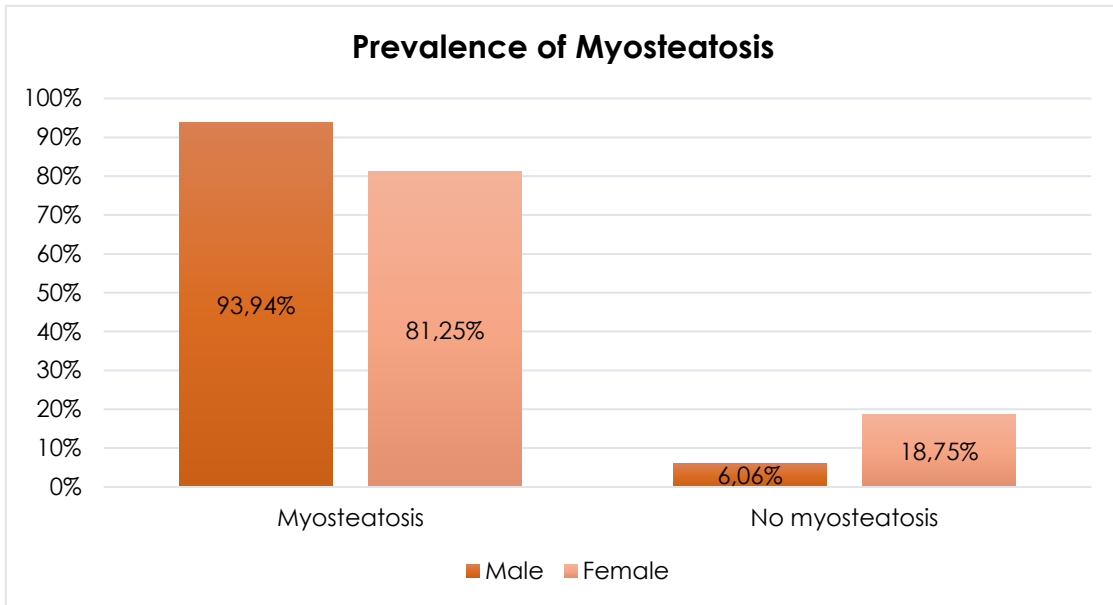


FIGURE 4: Prevalence of myosteatosi (HU) analyzed by CT scans. Myosteatosi (low muscle density) was present in total in 89.79% of the size. According to sex distribution, myosteatosi was present in 93.94% of male and 81.25% of female. On the other hand, 6.06% of male and 18.75% had a normal muscle density.

Demarcated image (Figure 5) illustrates two different body composition of cancer patients before starting radiotherapy.

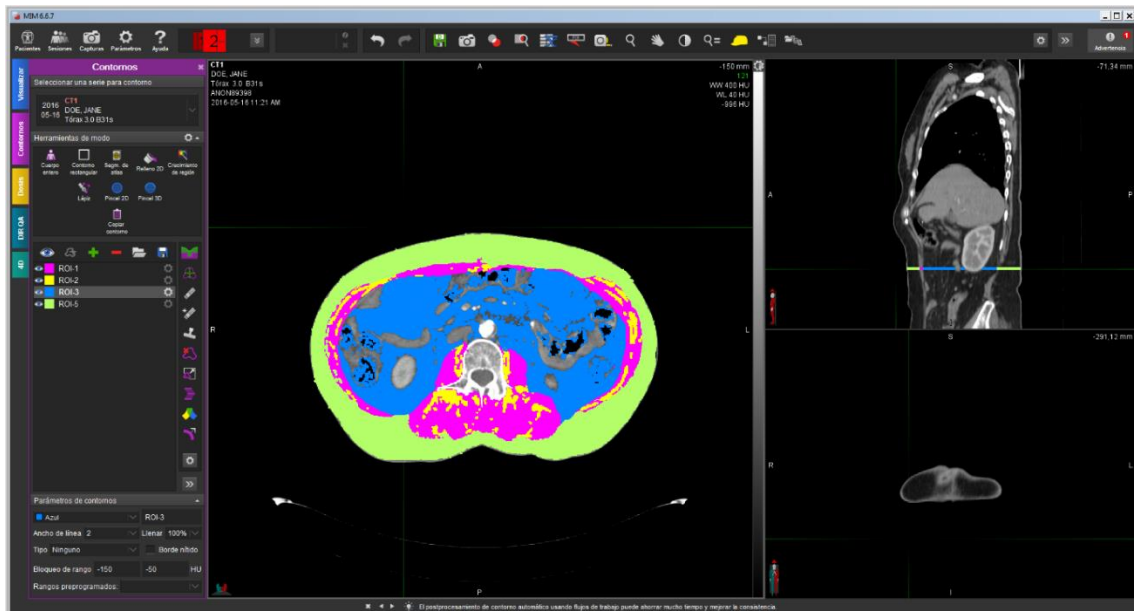
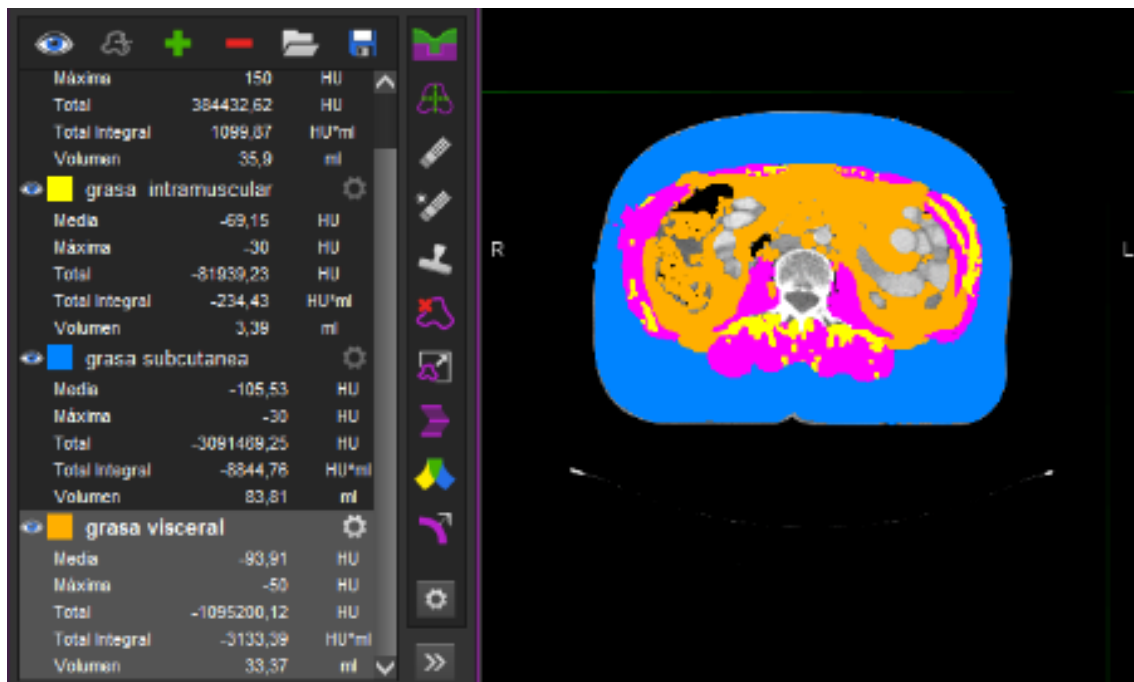


FIGURE 5: Variation of SMI, VAT, SAT and IMAT in cancer patients before starting radiotherapy. Comparison of two cancer patients with different body composition using CT planning scans (A and B). A) Patient with visceral obesity, myosteatosi and low muscle mass. □ is skeletal muscle, □ is visceral adipose tissue, □ is subcutaneous adipose tissue and □ is intramuscular adipose tissue.



B) Patient with subcutaneous obesity, myosteatosis and low muscle mass. □ is skeletal muscle, □ is visceral adipose tissue □ is subcutaneous adipose tissue, and □ is intramuscular adipose tissue.

DISCUSION:

Cancer induce muscle wasting and oncologic patients are at higher risk of malnutrition, not only due to physical and metabolic cancer effects, but also because of anticancer therapies, as occurs after oncological surgery or during radiochemotherapy treatment (3, 17, 18). On the other hand, it is known that nutritional side effects of radiation depend on the tumor location, total dose and the effects of combined radiochemotherapy; being head and neck, tumors that affect the digestive system and lung cancers the most affected (19, 20).

Up to date, many studies have reported that malnutrition is frequently found between 30% to 85% of patients with progressive cancer disease (3, 21). In terms of health outcomes, this fact is associated with muscle and weight loss, reduced immune competence and higher risk of infections, psychosocial stress, lower quality of life, higher toxicity from antineoplastic treatment, poorer survival, longer hospital stays and increased hospital costs (2, 3, 22, 23). Consequently, monitoring body composition before

cancer treatment could be very useful for nutritional and medical interventional, to optimize treatment and reduce toxicity levels (24, 25).

Nowadays, many studies show that the third lumbar vertebra (L3) is strongly correlated with total body tissue areas and cross-sectional imaging provides intuitive and highly differentiated analysis of human body composition with discrimination of specific organs and tissue types (13, 14). Routine use of CT imaging in the general population has been limited by cost and the necessary exposure to high-dose radiation, however some specialties, such as oncology, rely heavily on diagnostic and treatment imaging, for the care and radiotherapy treatment of their patients. As body composition phenotypes in cancer patients have recently been associated with their own risk for poor health outcomes, computerized tomography scans have emerged as a readily accessible method of assessing adipose tissues and muscle mass (26, 27, 28), all of them being available at any radiotherapy department and offering important and singular images about body composition.

Lean body mass in form of skeletal muscle, is the predominant source of protein in the body and the major predictor of functional capacity, as over 99% of metabolic processes are taking place in this surface area (29). Moreover, muscle protein depletion is a hallmark of cancer cachexia, a multifactorial wasting syndrome characterized by involuntary weight loss with ongoing loss of SMM with or without loss of fat (3, 30). Cachexia's wasting consequences cannot frequently be reversed by conventional nutrition care and its presence may lead to functional impairment (3, 31). Sarcopenia is the major feature of cancer cachexia and is related with reduced quality of life and survival in cancer patients (2, 32, 33). A meta-analysis of 38 studies found that a low skeletal muscle index in cancer, was associated with worse survival in patients with solid tumors (26).

On the other hand, another study shows that decreased muscle mass had a harmful effect against grade 3–4 neutropenia and all grade 3–4 toxicities (4). Our study indicates that skeletal muscle abnormalities are frequently present in cancer patients, and according our patients body composition, mean SMM was 123.81 (\pm 34.01) cm² and low SMI was present in almost half of the sample (46.94%); 8 women (50%) and 15 men (45.45%). This is a very important fact, taking into account that mounting of scientific evidence to suggest that LBM may be a better predictor of drug administration and cancer therapies than either total bodyweight or body surface area (34, 35). Actually, there are about fourteen studies related CT-based body composition to the prevalence of dose limiting toxicity (DLT), or different grades of toxicity and investigations are every day more important in this area (36). Furthermore, there have been reports showing the role of body composition, especially lean mass on pharmacokinetics of 5-FU (37).

On the other hand, low attenuation of muscles is a sign of triglyceride accumulation in muscle cells and has also been shown to be associated with systematic inflammation (a hallmark of cancer cachexia) (5). The pathological accumulation of fat in muscles, also called myosteatosis, describes abnormal retention of lipids within muscle tissue and has been associated with insulin resistance as well as decreased muscle activity (14). In our study, mean IMAT was 11.29 (\pm 12.86) cm² and total skeletal attenuation of muscle area was 29.02 (\pm 8.66) HU. According to our findings, myosteatosis was present in 89.89% of cancer patients.

However, obesity is a heterogeneous condition with individual differences in the pattern of adipose tissue deposition (6). Accumulation of abdominal fat, particularly in the visceral compartment, may confer the majority of obesity-associated health risks, being also associated with different types of cancers, as colorectal or prostate (6, 38, 39). Because visceral adipose tissue (VAT), rather than subcutaneous adipose tissue (SAT), is recognized as the contributing factor in body insulin resistance, visceral abdominal

obesity is viewed as the more clinically important type of abdominal obesity (6). Many studies have demonstrated a close relationship between body fat distribution and the occurrence of the metabolic syndrome or obesity-related complications, and the accumulation of heavy VAT can interrupt blood flow to abdominal organs and decrease organ function (40). In terms of fat composition, the characteristics of the cancer patient presented in our study, had an average of 131.92 (± 76.80) cm^2 SAT, and 133.19 (± 85.28) cm^2 of VAT.

Nevertheless, low levels of muscle mass are not only seen in patients who appear cachectic, and it could also be present in individuals who are overweight or obese (7, 9). This is due to cancer patients may develop simultaneous loss of skeletal muscle and gain of adipose tissue, culminating in the condition of 'sarcopenic obesity' (8). The combination of sarcopenia and obesity has been associated with additive adverse effects related to physical disability in several epidemiologic studies (41). This dangerous term is strongly related to reduction in survival, worse prognosis and increased adverse effects compared to sarcopenic or obese cancer patients (42). In our study, in total, there were identified 6 women (37.50%) and 11 men (33.33%) with a BMI ≥ 25 kg/m^2 , being sarcopenic obese. Although this was noted in patients across the full range of body weight, sarcopenic obesity was particularly noted to have a strong association with poor survival when compared with non-sarcopenic obesity (9).

While other anthropometric quantification methods used to diagnostic muscle depletion, such as bioelectrical impedance analysis (BIA), triceps or abdominal skinfolds, waist circumference (WC) have a significant inter and intra observer variability, serum albumin or prealbumin are very expensive and depend about external factors, such as body inflammation (2). Moreover, this mediation limited sensitivity for detecting VAT, SAT, IMAT or sarcopenic obesity (12, 13). Because of that, CT scans are considered the most reliable methods for the analysis body composition at the

moment, because they can provide important quantitative information on muscle composition and distribution through their high pictorial quality, spatial accuracy, site specificity and the ability to measure fat and muscle content from one abdominal cross - sectional slice (28, 43).

The limitation of our study was that delineation of the muscles and adipose tissue were performed by a single researcher. On the other hand, different consensus groups who are working on sarcopenia, as for example the European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP), the Foundation for National Institutes of Health Sarcopenia Project or the Society for Sarcopenia, Cachexia and Wasting Disorders, insist on the importance of evaluating muscle performance or muscle strength (2), which have not been collected to our patients. Likewise, the evaluation of body composition using CT scans may be a useful adjunct in managing patients with cancer and may improve patient selection for therapies through the identification of high-risk individuals and appropriate initiation of early supportive care.

In conclusion, our study indicates that skeletal muscle and fat abnormalities are frequently present in cancer patients. On the other hand, sarcopenia may also exist even in the presence of overweight. To the date, many studies have highlighted the importance of assessing malnutrition in cancer disease, and as CT planning scans are routinely used at radiotherapy department, they can be used to assess skeletal muscle volume as well as adipose tissue in cancer patients undergoing radiotherapy.

ACKNOWLEDGMENT:

This study was supported by Fundación QUAES.

CONFLICTS OF INTERESTS:

None declared.

BIBLIOGRAPHY:

1. Kim JY, Wie GA, Cho YA, Kim SY, Kim SM, Son KH, et al. Development and validation of a nutrition screening tool for hospitalized cancer patients. *Clinical Nutrition*. 2011; 30:724-729. DOI:[10.1016/j.clnu.2011.06.001](https://doi.org/10.1016/j.clnu.2011.06.001)
2. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, Martin FC, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010; 39: 412-423. DOI:[10.1093/ageing/afu115](https://doi.org/10.1093/ageing/afu115)
3. Fearon K, Strasser F, Anker S, Bosaeus I, Bruera E, Faisinger RL, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncology*. 2011; 12:489-95. DOI:[10.1016/S1470-2045\(10\)70218-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70218-7)
4. Jung HW, Kim JW, Kim JY, Kim SW, Yang HK, Lee JW, et al. Effect of muscle mass toxicity and survival in patients with colon cancer undergoing adjuvant chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2015; 23: 687- 694. DOI:[10.1007/s00520-014-2418-6](https://doi.org/10.1007/s00520-014-2418-6)
5. Montano-Loza AJ, Angulo P, Meza-Junco J, Prado CMM, Sawyer MB, Beaumont C, et al. Sarcopenic obesity and myosteatosis are associated with higher mortality in patients with cirrhosis. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2016; 7:126-135. DOI:[10.1002/jcsm.12039](https://doi.org/10.1002/jcsm.12039)
6. Kazemi-Bajestani SMR, Mazurak VC, Baracos V. Computed tomography- defined muscle and fat wasting are associated with cancer clinical outcomes. *Seminars in Cell & Development Biology*. 2016; 54:2-10. DOI:[10.1016/j.semcdb.2015.09.001](https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2015.09.001)
7. 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. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-09-1525](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-1525)
8. Carnicero IP, Mazurak VC, Prado CM. Clinical Implications of Sarcopenic Obesity in Cancer. *Curr Oncol Rep*. 2016;18:62. DOI:[10.1007/s11912-016-0546-5](https://doi.org/10.1007/s11912-016-0546-5)
9. 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. DOI:[10.3945/ajcn.113.071399](https://doi.org/10.3945/ajcn.113.071399)
10. Valente da Silva HG, Santos SO, Silva NO, Ribeiro FD, Josua LL, Moreira AS. Nutritional assessment associated with length of inpatients' hospital stay. *Nutr Hosp*. 2012;27:542-7. DOI:[10.1590/S0212-16112012000200029](https://doi.org/10.1590/S0212-16112012000200029).
11. Sergi G, Trevisan C, Veronese N, Lucato P, Manzato E. Imaging of sarcopenia, *Eur. J. Radiol*. 2016; 85:1519-24. DOI: [10.1016/j.ejrad.2016.04.009](https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2016.04.009)
12. Prado CM, Heymsfield SB. Lean Tissue Imaging: A New Era for Nutritional Assessment and Intervention. *J. Parenter. Enteral Nutr*. 2014; 38:940-953. DOI:[10.1177/0148607114550189](https://doi.org/10.1177/0148607114550189)
13. Yip C, Dinkel C, Mahajan A, Siddique M, Cook J.R, Goh V. Imaging body composition in cancer patients: visceral obesity, sarcopenia and sarcopenic obesity may impact on clinical outcome. *Insight Imaging*. 2015; 6:489-497. DOI:[10.1007/s13244-015-0414-0](https://doi.org/10.1007/s13244-015-0414-0)

14. Mourtzakis M, Prado MC, Lieffers RJ, Reiman T, McCargar LJ, Baracos VE. 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. DOI:[10.1139/H08-075](https://doi.org/10.1139/H08-075)
15. Peterson SJ, Braunschewing CA. Prevalence of sarcopenia and associated outcomes in clinical settings. *Nutr Clin Pract*. 2016; 31:40-8. DOI: [10.1177/0884533615622537](https://doi.org/10.1177/0884533615622537)
16. Chu MP, Lieffers J, Ghosh S, Belch AR, Chua NS, Fontaine A, et al. Skeletal Muscle Radio-Density Is an Independent Predictor of Response and Outcomes in Follicular Lymphoma Treated with Chemoimmunotherapy. *PLoS one* 10. 2015; 10:0127589. DOI:[10.1371/journal.pone.0127589](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127589)
17. Aversa Z, Costelli P, Muscaritoli M. Cancer-induced muscle wasting: latest findings in prevention and treatment. *Ther Adv Med Oncol*. 2017; 9:369–382. DOI: [10.1177/1758834017698643](https://doi.org/10.1177/1758834017698643)
18. Grossberg AJ, Chamchod S, Fuller DC, Mohamed ASR, Heukelom J, Eichelberger H, et al. Association of Body Composition with Survival and Locoregional Control of Radiotherapy-Treated Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *JAMA Oncol*. 2016; 2:782–789. DOI:[10.1001/jamaoncol.2015.6339](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.6339)
19. Marín Caro MM, Gómez Candela C, Castillo Rabaneda R, Lourenço Nogueira T, García Huerta M, Loria Kohen V, et al. Nutritional risk evaluation and establishment of nutritional support in oncology patients according to the protocol of the Spanish Nutrition and Cancer Group. *Nutr Hosp* 2008; 23:458.
20. Platek ME, Popp JV, Possinger CS, Denysschen CA, Horvarth P, Brown JK. Comparison of the prevalence of malnutrition diagnosis in head and neck, gastrointestinal and lung cancer patients by three classification methods. *Cancer Nurs*. 2011; 34: 410–416. DOI:[10.1097/NCC.0b013e318206b013](https://doi.org/10.1097/NCC.0b013e318206b013)
21. P.E. Porpurato. Understanding cachexia as a cancer metabolism syndrome. *Oncogenesis*. 2016; 5:1-10. DOI:[10.1038/oncsis.2016.3](https://doi.org/10.1038/oncsis.2016.3)
22. 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. DOI:[10.1016/j.oraloncology.2017.05.012](https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2017.05.012)
23. Aversa Z, Costelli P, Muscaritoli M. Cancer-induced muscle wasting: latest findings in prevention and treatment. *Ther Adv Med Oncol*. 2017; 9:369–382. DOI:[10.1177/1758834017698643](https://doi.org/10.1177/1758834017698643)
24. Arends J, Baracos V, Bertz H, Bozzetti F, Calder PC, Deutz NEP, et al. Review ESPEN expert group recommendations for action against cancer related malnutrition. *Clin Nutr*. 2017; 36: 1187 – 1196. DOI:[10.1016/j.clnu.2017.06.017](https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.06.017)
25. Talwar B, Donnelly R, Skelly R, Donaldson M. Nutritional management in head and neck cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol*. 2016; 130:32–40. DOI:[10.1017/S0022215116000402](https://doi.org/10.1017/S0022215116000402)

26. Prado CM, Birdsell LA, Baracos VE. The emerging role of computerized tomography in assessing cancer cachexia. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2009; 3:269-275. DOI:[10.1097/SPC.0b013e328331124a](https://doi.org/10.1097/SPC.0b013e328331124a)
27. Andreoli A, Garaci F, Pio F, Guglielmi G. Body composition in clinical practice. *Eur. J. Radiol*. 2016; 85: 1461–1468. DOI:[10.1016/j.ejrad.2016.02.005](https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2016.02.005)
28. Daly LE, Prado CM, Ryan AM. A window beneath the skin: how computed tomography assessment of body composition can assist in the identification of hidden wasting conditions in oncology that profoundly impact outcomes. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2018; 77: 135–151. DOI:[10.1017/S0029665118000046](https://doi.org/10.1017/S0029665118000046)
29. Paddon-Jones D, Sheffield-Moore M, Cree MG, Hewlings SJ, Aarsland A, Wolfe RR, et al. Atrophy and impaired muscle protein synthesis during prolonged inactivity and stress. *J Clean Endocrinol Met*. 2006; 91:4836-4841. DOI:[10.1210/jc.2006-0651](https://doi.org/10.1210/jc.2006-0651)
30. Peterson SJ, Braunschweig CA. Prevalence of Sarcopenia and Associated Outcomes in the Clinical Setting. *Nutrition in Clinical Practice*. 2016; 31:40-48. DOI:[10.1177/0884533615622537](https://doi.org/10.1177/0884533615622537)
31. Vaughan VC, Martin P, Lewandowski PA. Cancer cachexia: impact, mechanisms and emerging treatments. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2013; 4:95-109. DOI: [10.1007/s13539-012-0087-1](https://doi.org/10.1007/s13539-012-0087-1)
32. Nipp RD, Fuchs G, El-Jawahri A, Mario J, Troschel FM, Greer JA, et al. Sarcopenia Is Associated with Quality of Life and Depression in Patients with Advanced Cancer. *Oncologist*. 2018; 23:97-104. DOI:[10.1634/theoncologist.2017-0255](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0255)
33. Joglekar S, Nau PN, Mezhir JJ. The Impact of Sarcopenia on Survival and Complications in Surgical Oncology: A Review of the Current Literature. *J Surg Oncol*. 2015; 112: 503–509. DOI:[10.1002/jso.24095](https://doi.org/10.1002/jso.24095)
34. 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 Oncology*. 2017; 71:26-33. DOI:[10.1016/j.oraloncology.2017.05.012](https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2017.05.012)
35. Morgan DJ, Bray KM. Lean body mass as a predictor of drug dosage. Implications for drug therapy. *Clinical pharmacokinetics*. 1994; 26:292-307. DOI:[10.2165/00003088-199426040-00005](https://doi.org/10.2165/00003088-199426040-00005)
36. Prado CM, Maia YLM, Ormesbee M, Sawyer M, Baracos VE. Assessment of nutritional status in cancer – The relationship between body composition and pharmacokinetics. *Anti-cancer agents in medical chemistry*. 2013; 13:000-000. DOI:[10.2174/18715206113139990322](https://doi.org/10.2174/18715206113139990322)
37. Prado CM, Baracos VE, McCargar LJ. Body composition as an independent determinant of 5-fluoracil – based chemotherapy toxicity. *Clean Cancer Reas*. 2007; 13: 2634-2368. DOI:[10.1158/1078-0432.CCR-06-3067](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-3067)
38. Lee JY, Lee HS, Lee DC, Chu SH, Jeon JY, Kim NK, et al. Visceral Fat Accumulation Is Associated with Colorectal Cancer in Postmenopausal Women. *PLoS One*. 2014; 9: 110587. DOI:[10.1371/journal.pone.0110587](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0110587)

39. Von Hafe P, Pina F, Pérez A, Tavares M, Barros H. Visceral Fat Accumulation as a Risk Factor for Prostate Cancer. *Obesity research*. 2004;12: 1930-5. DOI:[10.1038/oby.2004.242](https://doi.org/10.1038/oby.2004.242)
40. Young JK, Ji WP, Jong WK, Chan-Soo P, John JPSG, Seung HL, et al. Computerized Automated Quantification of Subcutaneous and Visceral Adipose Tissue From Computed Tomography Scans: Development and Validation Study. *JMIR Med Inform*. 2016; 4:2. DOI:[10.2196/medinform.4923](https://doi.org/10.2196/medinform.4923)
41. Bouchonville MF, Villareal DT. Sarcopenic Obesity – How Do We Treat It?. *Endocrinol Diabetes Obes*. 2013; 20: 412–419. DOI:[10.1097/01.med.0000433071.11466.7f](https://doi.org/10.1097/01.med.0000433071.11466.7f)
42. Wannamethee SG, Atkins JL. Muscle loss and obesity: the health implications of sarcopenia and sarcopenic obesity. *Proc Nutr Soc*. 2015; 74: 405–412. DOI: [10.1017/S002966511500169X](https://doi.org/10.1017/S002966511500169X)
43. Malietzis G, Aziz O, Bagnall NM, Johns N, Fearon KC, Jenkins JT. The role of body composition evaluation by computerized outcomes: A systematic review. *EJSO*. 2015; 41: 186-196. DOI:[10.1016/j.ejso.2014.10.056](https://doi.org/10.1016/j.ejso.2014.10.056)

DIAGNOSIS OF PRE-SARCOPENIA FROM A SINGLE SELECTIONAL CROSSCUT AT C3 REGION, USING CT SCANS BEFORE RADIOTHERPAY

Muresan B.T.¹, Sánchez Juan C.^{2,3}, Artero A.², Hernández Machancoses A.¹, Almendros - Blanco P.¹, Montoro A.^{4,5,6}, Sánchez Jordá G.⁷, Marco - Alacid C.², Ríos Ríos J⁸, Soriano del Castillo JM⁹, Sánchez Guillen L¹⁰, Lopez - Torrecilla J.^{1,3}

Author information

- 1) Departamento de Oncología Radioterápica ERESA, Hospital Universitario de Valencia (CHGUV) España
- 2) Departamento de Endocrinología y Nutrición, Hospital General Universitario de Valencia (CHGUV) España
- 3) Departamento de Medicina, Universitat de València, Espaa
- 4) Servicio de Protección Radiológica, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España
- 5) Unidad Mixta de Investigación en Endocrinología, Nutrición y Dietética Clínica, Universitat de València-Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia, España
- 6) Grupo de Investigación Biomédica en Imagen (GIBI2), Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia, España
- 7) Departamento de TC y RMN ERESA, Hospital General Universitario de Valencia (CHGUV), España
- 8) Departamento de Medicina Familiar y Comunitaria, Hospital Clínico Universitario de Valencia (HCU), España
- 9) Departamento de Medicina Preventiva, Facultad de Farmacia, Universidad de Valencia, España
- 10) Instituto Internacional de Ciencias del Ejercicio Físico y Salud (IICEFS), España

Correspondence: bianca.muresan90@gmail.com

Abstract:

Purpose: The main purpose of this study was to diagnose pre-sarcopenia in cancer patients who had lack of computed tomography abdominal images, with a newly discovered method based on cervical images.

Material and methods: A sample of 37 patients with either lung cancer or a cancer that affected the upper digestive system underwent radiotherapy computed simulation which included measurements at C3 and L3 regions. Skeletal muscle mass and skeletal muscle index were determined by Hounsfield Units and compared in both regions. Pre-

sarcopenia was identified according to the cut – points currently established, $\leq 41 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ in females, $\leq 43 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ in males with a BMI $\leq 25 \text{ kg}/\text{m}^2$, and $\leq 53 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ in males with a BMI $> 25 \text{ kg}/\text{m}^2$.

Results: The correlation of skeletal muscle mass and skeletal muscle index between C3 and L3 regions were $R^2= 0.876$ and $R^2= 0.805$, respectively. Moreover, there was a positive association (86.49%) in terms of the diagnosis of pre-sarcopenia according to both regions. In total, 11 pre-sarcopenic patients (29.37%) were identified; 3 of them being overweight (27.27%) and 2 of them being obese (18.18%).

Conclusion: A single sectional cross at the level of C3 can be used for the diagnosis of pre-sarcopenia. This new method avoids unnecessary irradiation, save hospital costs and detects malnutrition before starting radiotherapy treatment in cancer patients who have lack of CT abdominal imaging.

Keywords: CT scans, C3, L3, sarcopenia, radiotherapy, cancer

Resumen:

Propósito: El propósito de este estudio es diagnosticar la pre-sarcopenia en pacientes con cáncer que no disponen de imágenes por tomografía computarizada a nivel abdominal, mediante un método novedoso basado en cortes a nivel cervical.

Material y métodos: Se analizó y se comparó mediante unidades, la masa muscular y la masa muscular esquelética en 37 pacientes con cáncer de pulmón y neoplasias del aparato digestivo superior que incluían cortes en el TC de planificación a nivel de C3 y L3. La pre-sarcopenia se identificó de acuerdo con los puntos de corte establecidos actualmente, siendo $\leq 41 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ para mujeres y $\leq 43 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ en hombres con un IMC $\leq 25 \text{ kg}/\text{m}^2$, y $\leq 53 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ en hombres con IMC $> 25 \text{ kg}/\text{m}^2$.

Resultados: La correlación de la masa muscular y el índice del músculo esquelético entre las regiones C3 y L3 fue $R^2 = 0.876$ y $R^2 = 0.805$ respectivamente. Además, hubo una asociación positiva (86,49%) en términos del diagnóstico de pre-sarcopenia según ambas regiones. En total, se identificaron 11 pacientes con pre-sarcopenia (29,37%); 3 de ellos con sobrepeso (27,27%) y 2 con obesidad (18,18%).

Conclusión: Un solo corte transversal a nivel de la vértebra C3 puede diagnosticar la pre-sarcopenia. Este nuevo método evita la irradiación innecesaria, ahorra costos hospitalarios y detecta la desnutrición antes de iniciar el tratamiento de radioterapia en pacientes con cáncer que no disponen de imágenes a nivel abdominal.

Palabras clave: Tomografía computarizada, C3, L3, sarcopenia, radioterapia, cáncer

INTRODUCTION:

Cancer cachexia (CC), is a multi-factorial syndrome generally defined by an ongoing loss of muscle mass, with or without loss of fat mass, often accompanied by anorexia, weakness and fatigue, which leads to progressive functional impairment (1). On the other hand, sarcopenia is a syndrome characterized by progressive and generalized loss of skeletal muscle mass and strength, with a risk of adverse outcomes such as physical disability, poor quality of life and death (2).

Skeletal muscle is the body compartment where most of the contraction of lean body mass occurs and is characterized by increased protein breakdown and by depression in protein synthesis (3). There are several reasons for muscle mass depletion in cancer patients, such as higher energy expenditure, anorexia, inflammation and unbalanced cancer metabolism (4, 5).

Sarcopenic patients are at higher risk of increased toxicity from anti-neoplastic treatments (5, 6, 7) requiring smaller doses or delays that may reduce treatment efficacy (5). Due to this diverse and new scenario in oncology, new methods and techniques such as Computerized Tomography (CT) scans have been explored to assess lean body mass and body composition (8). In 2004, Shen and et al. demonstrated that single-slice tissue areas at the level of the third lumbar vertebral (L3) were strongly correlated with the total body SMM (8, 9). Consequently, Prado et al. for the first time established cut-points for SMM related to mortality risk using CT derived data. These cut-offs were updated and used to assess low muscle mass, according to skeletal muscle index (SMI), being $\leq 41 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ in females and $\leq 43 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ for males with a BMI $\leq 25 \text{ kg}/\text{m}^2$, and $\leq 53 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ for males with a BMI $> 25 \text{ kg}/\text{m}^2$ [6].

On the other hand, low SMM may also be present even in the presence of normal weight / overweight. Sometimes, individuals may show an appropriate or elevated BMI, but they weather present low muscle mass or a muscle mass lose. This condition called sarcopenic obesity, has been reported to have higher rates of complications and hospital costs than normal weight patients, an observation in accordance with the obesity paradox (10). Additionally, cancer is associated with alterations in hormones that may cause muscle loss and alter fat metabolism (11). These findings underscore the value of CT-defined quantification of muscle, as oppose to overall body weight or body mass index (BMI).

Currently, CT-scans at L3 level are reliable for assessment of SMM, but unfortunately, they are seldom available for all cancer patients, as occurs in head and neck (HNC) cancer patients who are at high risk of malnutrition especially when undergoing radiochemotherapy (10). Very recent studies have established a good relationship between C3 and L3, using a formula that estimates SMM at the level of C3 (12).

As all cancer radiation treatment plans depend on patient characteristics and need to be individualized, the main purpose of this study was to correlate the muscle mass between a single axial cross at C3 and L3 level. Secondly, our aim was to identify the prevalence of pre-sarcopenia in cancer patients, using CT planning scans as a tool.

MATERIAL AND METHODS:

1) Patient population:

This is a retrospective cohort pilot study with 37 patients referred for radiotherapy treatment with lung cancer and cancers that affect the upper digestive system (pancreas, esophagus, stomach), between 2015 and 2017. All patients underwent virtual computed tomography (CT) simulation with CT planning scan measurements at the level of C3 and L3 area. The following clinical characteristics at the time of the CT scan were recorded: age (> 18 years old), tumor stage, height, weight loss preceding diagnosis, number of chemotherapy cycles, dose of radiation and surgical outcome. Reported weight and height were used to calculate BMI in kg/m² and the categories applied to older adults were: < 18.45 underweight; 18.5 kg/m² to 24.9 kg/m² as normal weight; 25.0 kg/m² to 29.9 kg/m² as overweight; and ≥ 30.0 kg/m² as obese.

All included patients underwent CT planning scan and were evaluated for the first time at a radiotherapy department, for the radiotherapy treatment delineation. No one of them had received any cycle of chemotherapy.

The inclusion criteria were: age over 18 years old, diagnosis of digestive or lung cancer submitted to radiotherapy treatment planning scan and patients with anthropometry measurements at the moment of the CT simulation.

Patients without all clinical data such as weight (kg) or height (m), or without suitable CT examinations at any levels (C3 or L3) (for example: unclear CT scan image, without all muscles delimited, granny contrast and images with cut off skeletal muscle), were excluded from the present study. This ensures that in total 19 patients were excluded because they were wheelchair-bound or bedridden, as well as uncooperative, with diseases such as senile dementia, stroke, or body paralysis.

According to the treatment planning, most therapy methods of our cancer patients were surgery followed by concomitant radio – chemotherapy. A sample of 28.57% of patients had received surgery before coming to our radiotherapy department for the adjuvant treatment planning. On the other hand, a sample of 46, 94% of patients had not received any surgery yet, and they were considering for neoadjuvant radiochemotherapy or radical treatment. According to the radio - chemotherapy schedule, most patients were assessed to received 5 – fluoaracil (5-FU) and gemcitabine as first line chemotherapy, and mean radiation therapy dose was 50.4 Grays (Gy) in 28 fractions. On the other hand, 6.12% of lung cancer patients, were programmed to receive stereotactic body radiotherapy (SBRT) with 30 Gy as mean radiotherapy, divided in 5 fractions. Although most of our patients (95, 92%) received curative therapies, there also were a little sample (4, 04%) that received treatment for palliative care and symptom control.

2) CT Planning Scan Measurements:

2.1: Determination of C3 and L3 SMM using CT planning scan:

CT planning refers to the process where all patients undergo simulation in a computer tomography simulator, which is capable of scanning the treatment position and interfacing with a radiotherapy treatment planning system. All images were used for the measurements and plans for the radiotherapy treatment (without an extra irradiation for our study).

Computed tomography is an imaging procedure that uses X-rays to create detailed scans of cross-sectional regions inside the body. Within the scan, skeletal muscle, adipose depots, bone, and organs are differentiated based on each tissue's specific attenuation values, recorded as Hounsfield Units (HU) (13, 14). Skeletal muscle was identified using standard HU ranges, being -29 to $+150$ HU (14, 15). Retrospectively, delineation of the muscles was performed manually by an expert at C3 and L3 vertebrae, using MIM® 6.7 radiotherapy contouring software as working tool (MIM software Inc. Cleveland, OH). This is an available tool in many radiotherapy department, and other authors also use it for body composition measurements (16). CT images were acquired at cut different intervals expressed in mm. After delineation, to get the SMM in a CT scan, the cross – sectional area (CSA) of the muscles was retrieved as the total sum of delineated pixels, divided by CT slice thickness (17). An example of how tissues were measured with MIM® software is shown in **Figure 1**.

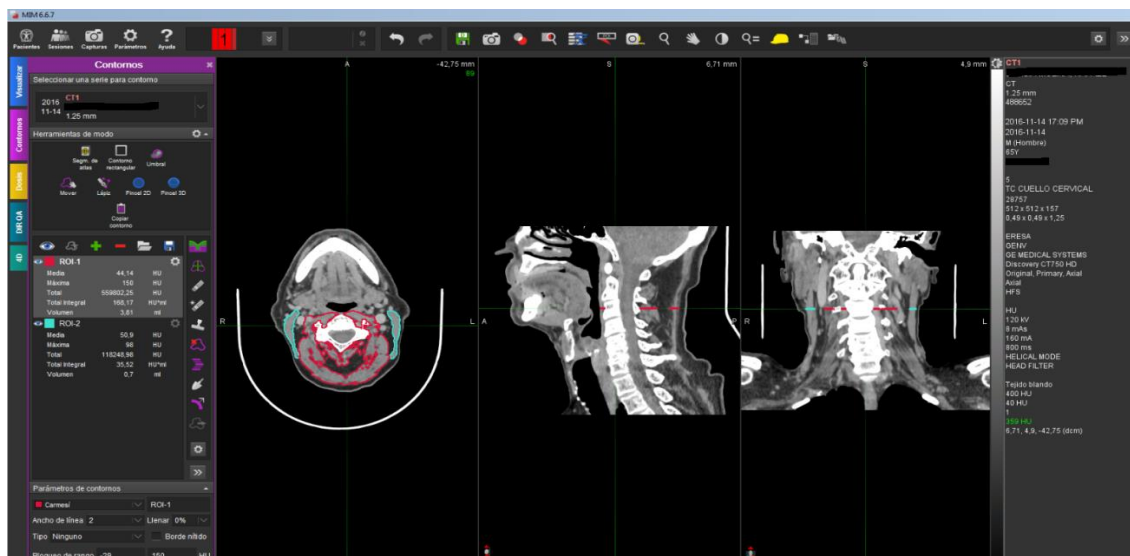


Image A

Image B

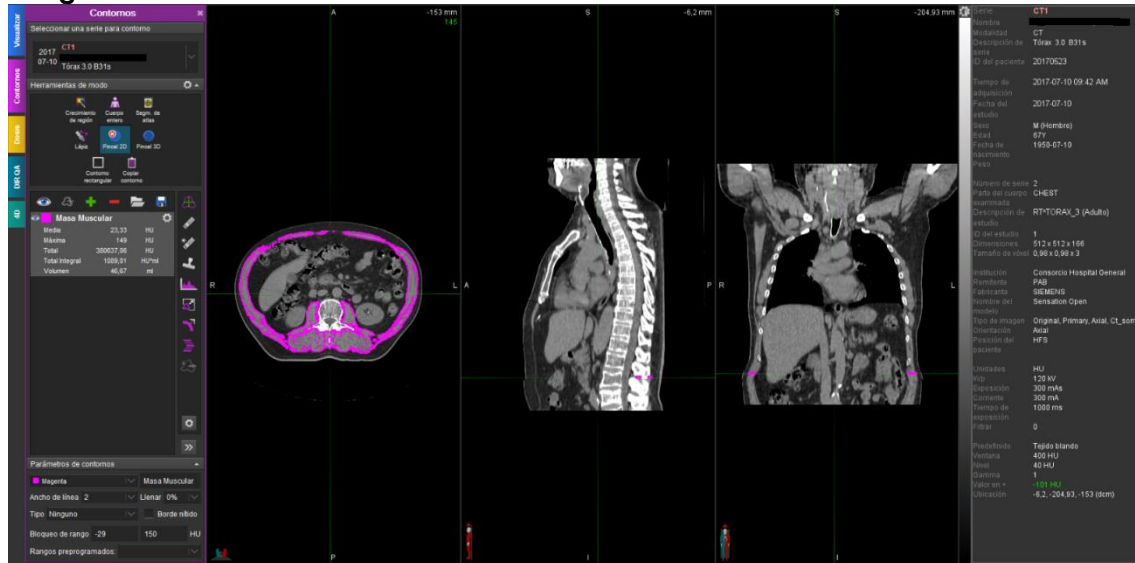


Fig.1: Example of C3 and L3 delineation using volumetool. In image (A), the paravertebral muscles (blue) and the SCM muscles (red) are delineated. In image (B), the spinal vertebrae, transverse abdominus, external/internal oblique and rectus abdominus muscles were delineated (purple). The settings used for delineation were of -29 to +150 HU. The sum of the volumes of every muscle of the region divided by the CT cut intervals expressed in mm was calculated to find out the density of SMM in C3 and L3. We propose that automatic methodology identification and delineation should be used when investigating SMM using CT scans, instead of free hand delineation.

The CSA at C3 region includes the paravertebral muscles (PVM) and the sternocleidomastoid (SCM) muscles, measured separately. The CSA at L3 includes psoas and spinal vertebrae, as well as transversus abdominus, external and internal oblique, and rectus abdominus muscles. In sum, the single cross-sectional L3 vertebra is highly associated with total body skeletal muscle.

2.2: Estimation of SMM at L3 level determined according to C3 measurements:

SMM at L3 level was determined for each patient according to the formula previously described by Swartz et al., after establishing a multivariate linear regression model between the CSA at C3 level and the CSA at the L3 level (12). This formula showed a positive correlation

between both levels ($r = 0.891$, $p < 0.001$), if the age, weight, and sex of the patient is known. (10, 12).

SMM at L3 according to C3 (cm^2) = $27.304 + 1.363 \cdot \text{SMM at C3 (cm}^2) - 0.671 \cdot \text{age (y)} + 0.640 \cdot \text{weight (kg)} + 26.442 \cdot \text{sex (man =2, woman =1)}$.

2.3: Determination of Skeletal Muscle Index (SMI) a L3 level:

The SMI (cm^2/m^2), also called skeletal muscle lumbar index, was calculated by summing the cross-sectional area of the skeletal muscles on an axial CT image at the L3 level, standardized by height (18). The used formula for this equation is detailed below: **SMI (cm^2/m^2): $\text{SMM at L3 level (cm}^2) / \text{height (m)}^2$** . Men with SMI less than $43 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ($\text{BMI} \leq 25 \text{ kg}/\text{m}^2$) and $53 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ($\text{BMI} > 25 \text{ kg}/\text{m}^2$) respectively, and women with SMI less than $41 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ were considered sarcopenic patients (6).

Statistical analysis:

The different variables in the study were analyzed with descriptive statistics and the continuous variables were represented by mean, median, standard deviation and percentiles. The descriptive results were stratified by sex as it is shown. The adjustments of the variables to normality were done with the Shaphiro-Wilk test. A Pearson correlation was calculated between the muscle mass findings in C3 and L3, to study the association between the two. The statistical program STATA 14 was used for the analysis.

Ethical considerations:

All data, including the CT-scans, were used in an anonymized mode.

Moreover, our study is concerned with retrospective data of patients suffering from cancer, which is an illness with high morbidity and mortality.

Because this is a retrospective study and CT images were used for the measurements and plans for the radiotherapy treatment (without an extra irradiation), the informed consent was not necessary according to the laws and 'Best Practice' guidelines. However, the study was approved by the Ethics Committee.

RESULTS:

A total of 37 patients (6 women and 31 men) were enrolled in this retrospective study. **Table 1** shows the demographic and clinical characteristics of the sample, including cancer stage and classification of malignant tumors (TNM) determined according to the American Joint Committee on Cancer staging manual (7th edition). Third cancer stage (EIII), was the most common stage of cancer patients with 62.16%, and 8.11% presented distant metastasis. Most of individuals had lung cancer (62.16%) and 14 (37.84%) had cancers that affected the digestive system. About secondary disease, different pathologies were present, being hypertension (14 patients), diabetes mellitus (7 patients) and dyslipidemia (6 patients), the most common.

Table 1: Clinical characteristics of patients.

Clinical feature of variable		Number of cases (%)
Median age (range)	66.11 (44 – 86)	
Sex	Woman 6 Man 31	16.21% 83.78%
TNM ^a	T-staging: T1 – T2 (6) T3- T4 (31) N-staging: N0 - N1 (15) N2 - N3 (22) M-staging: M0 (34) M1 (3)	(16.21%) (83.79%) (40.54%) (49.46%) (91.89%) (8.11%)
Tumor stage	EI 2 EII 5 EIII 23 EIV 7	(5.40 %) (13.51%) (62.16%) (18.91%)
Tumor location	Pancreas 1 Stomach 1 Esophagus 12 Lung 23	(2.70%) (2.70%) (32.43%) (62.16%)
Diabetes Mellitus	7	(18.91%)
Hypertension	14	(37.83%)
Dyslipidemia	6	(16.21%)
COPD ^b	5	(13.51%)
BPH ^c	3	(8.11%)
CAD ^d	2	(5.40%)
VIH ^e	1	(2.70%)
Barret's Esophagus	1	(2.70%)
Epilepsy	1	(2.70%)
Parkinson	1	(2.70%)
Hypotiroidism	1	(2.70%)
Type of treatment	Curative Neoady. ChemoRT (9) Adyuvant ChemoRT (14) Radical ChemoRT (20) Radical (3) Adyuvant (1) Palliative	95.92% 18.37% 28.57% 40.82% 6.12% 2.04% 4.04%

^aTNM: Classification of Malignant Tumors: Primary tumor (T), Regional lymphonode (N), Distant Metastasis (M)

^bChronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)

^cBenign Prostatic Hyperplasia (BPH)

^dCronic Coronary Artery Disease (CAD)

^eHuman immunodeficiency virus (HIV)

All body composition measurements are presented in **Table 2**. The results were comparable in sex distribution, weight (kg) and BMI (kg/m²). Mean age of the patients was 67 years old (range 44 – 86 years), mean weight was 69.84 (±12.21) kg, and mean BMI was 25.28 (±4.38) kg/m².

Table 2: Body composition and CT measurements.

	Age (years)	WEIGHT (kg)	BMI ^a (kg/m ²)	CSA C3 ^b (cm ²)	SMM C3 according to the formula ^c (cm ²)	SMI C3 (cm ² /m ²)	SMM L3 ^e (cm ²)	SMI L3 ^f (cm ² /m ²)
Mean	66.11	68.84	25.28	44.99	137.57	49.77	135.49	49.07
SD	11.66	12.21	4.39	8.45	24.48	6.42	26.43	7.69
Median	65.00	72.00	24.76	43.80	136.65	49.64	135.50	47.93
IQ25 Range	59.00	60.90	22.66	39.03	124.42	45.17	109.50	42.82
IQ75 Range	75.00	76.50	28.40	50.00	158.63	53.57	156.60	52.69

^a**BMI (kg/m²):** Body Mass Index

^b**CSA C3 (cm²):** Cross Sectional Area at C3 = Sum of paravertebral and sternocleidomastoid muscles divided by CT slice thickness.

^c**SMM C3 formula (cm²)** = Skeletal Muscle Mass at C3 according to the developed = [27.304 + 1.363 * CSA at C3 (cm²) – 0.671 * Age (y) + 0.640 * weight (kg) + 26.442 * Sex] (Sex = value "1" for female sex and "2" for male sex).

^d**Vertebral SMI (cm²/m²)** = Vertebral Skeletal Muscle Index = {[27.304 + 1.363 * CSA at C3 (cm²) – 0.671 * Age (y) + 0.640 * weight (kg) + 26.442 * Sex] / (stature)}²

^e**SMM L3 (cm²)** = Skeletal Muscle Mass at L3 = Sum of spinal vertebrae, transverse abdominus, external/internal oblique, and rectus abdominus muscles divided by CT slice thickness.

^f**Lumbar SMI (cm²/m²)** = Lumbar Skeletal Muscle Index = [SMM at L3/(stature)]²

Assessment of skeletal muscles at C3 level was successful in all patients and at L3 level was successful in 94.59% of them. Mean CSA at the third cervical vertebra was 44.99 (±6.42) cm² and at the third lumbar vertebra was 135.49 (±26.42) cm². After applying the developed formula (SMM at L3 according to C3), mean SMM at the third lumbar vertebra became 137.57 (±24.48) cm². Regarding the diagnosis of pre-sarcopenia, mean SMI

measured at L3 was $49.07 (\pm 7.69) \text{ cm}^2/\text{m}^2$ and mean SMI of L3 estimated formula was $49.77 (\pm 6.47) \text{ cm}^2/\text{m}^2$

On the other hand, the correlation between SMM at C3 and L3 was $R^2 = 0.876$ (**Fig. 2**). Moreover, the SMI of both showed a positive correlation, with $R^2 = 0,805$ (**Fig. 3**). Therefore, when identifying patients with pre-sarcopenia by using SMI measured at L3 level and those obtained through the estimation, there was an 86.49% diagnostic correlation (32 of 37 patients were equally assigned).

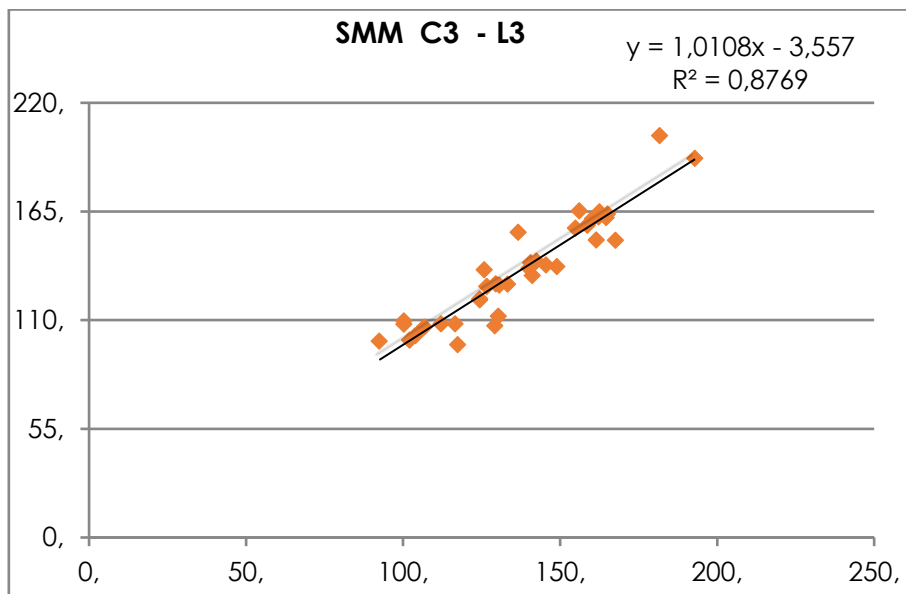


Fig. 2: Analysis of skeletal muscle mass at C3 and L3 level. Estimation of SMM at L3 using a developed formula. There was a significant correlation ($r^2 = 0.8769$) between the cross-sectional area of the muscles at C3 and L3 level.

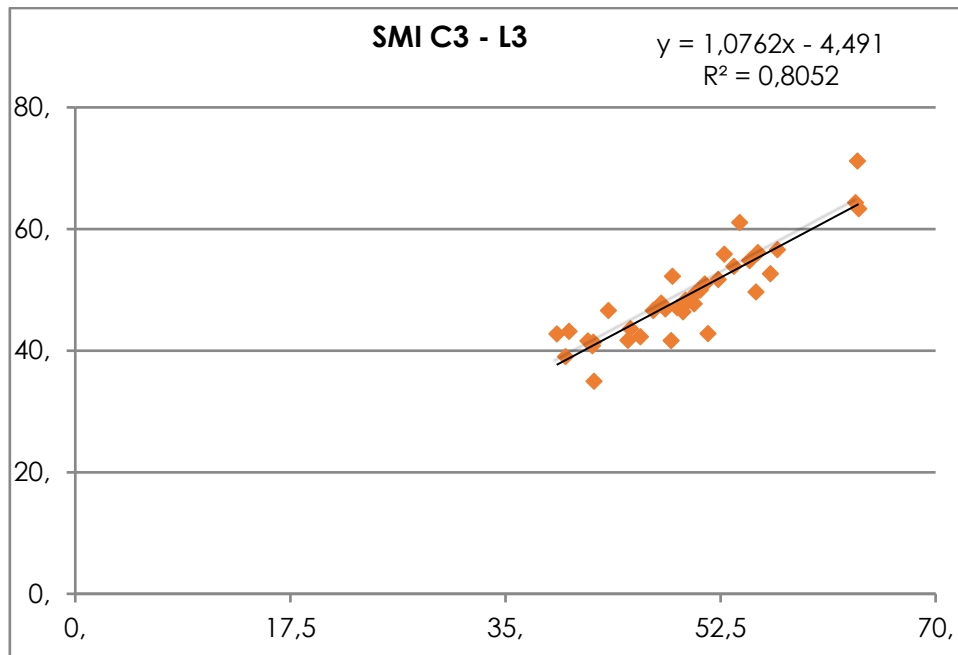


Fig. 3: Analysis of skeletal muscle index at C3 and L3 level. Estimation of SMI at L3 using a developed formula. There was a significant correlation ($r = 0.8052$).

In addition, considering only the SMI mediations at the level of L3, 11 patients with low muscle mass or pre-sarcopenia (29.37%) were identified, 54.54% of them being normal weight (with a BMI < 25 kg/m²) and 45,45% being overweight (with a BMI > 25 kg/m²). According to sex distribution, most of pre-sarcopenic individuals were men (10 men and 1 woman).

DISCUSSION:

Skeletal muscle is one of the largest organs of the body and is involved in metabolic processes in health and disease (19). Sarcopenia is the major feature of cancer cachexia and is related with reduced quality of life and survival (8, 10, 20). The evidence strongly suggests that SMM is associated with clinical outcomes in cancer patients. Reduction in lean body mass causes a lower body functional capacity, higher toxicity from antineoplastic treatments and lower survival, and, therefore, has been consistently associated with a poor disease prognosis (2, 21).

The L3 lumbar vertebra landmark is often used in cross-sectional body composition analysis and is found to correspond to the whole-body muscle tissue measurement (6, 22). CT-scans at L3 level are seldom available in all cancer patients, as, for example, occurs in head and neck patients (11), who are at elevated risk of malnutrition (23, 24).

Previous studies have already investigated the correlation between the SMM at C3 and L3 vertebrae and a multivariate linear regression between both levels, with a positive correlation was established (10, 12). Therefore, we also investigated whether C3 muscle CSA correlates with L3 muscle CSA on an extended CT planning scan, and we also found a good correlation. To date, this is the first pilot study which compares the SMM and the SMI in two different regions using the same CT body scan. Moreover, according to the diagnosis of pre-sarcopenia, there was a strong correlation between the SMI of both locations and 86.49% of cancer patients were equally assigned. Perhaps, the presence of comorbidities, as for example ascites or edema which appears so frequently in cancer patients and courses with weight gain, could be the reason of the unequal classification of the only 5 patients who do not present a good correlation.

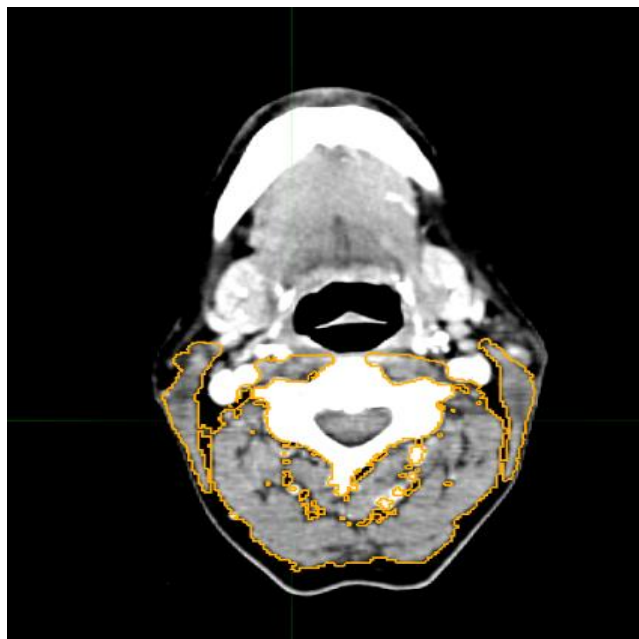
Moreover, patients with cancer present malnutrition associated not only with the characteristics that define the malignant tumor, but also with the treatment which must be applied. Side effects of radiation depend on the tumor location, total dose and the effects of combined radiochemotherapy. Depending on the location, patients have big limitations on eating (as for example head and neck and esophagus cancer patients). Consequently, monitoring body composition before radiotherapy could be very useful for nutritional and medical interventions, to optimize treatment and reduce toxicity levels (25).

On the other hand, low levels of muscle mass are not only seen in patients who appear thin or cachectic, but also in individuals who are overweight

(BMI > 25 kg/m²) or obese (BMI ≥ 30 kg/m²) (5, 7, 8). Sarcopenic obesity is strongly related to reduced survival (26, 27), worse prognosis (15, 2); and important adverse effects (27, 28). The sarcopenic obese phenotype has been increasingly identified among cancer patients (15, 20), probably because of the growing prevalence of obesity worldwide combined with intense muscle catabolism promoted by cancer treatment and/or the disease itself (9, 29, 30). In this context, numerous techniques have been developed to provide objective measures. Moreover, other anthropometric quantification methods used to diagnose muscle depletion, such as bioelectrical impedance analysis (BIA) or waist circumference (WC), have a significant inter and intra observer variability, and this may limit sensitivity for detecting changes and sarcopenic obesity (2, 18, 31). According to new investigations, MR and CT are the most reliable methods for the diagnosis of sarcopenia because they can reveal quantitative and qualitative changes in muscle mass (32). As CT planning scans are routinely used at radiotherapy department, they can be used to assess skeletal muscle volume as well as a specific and particular method in patients undergoing radiotherapy. This new system permits clinicians to immediately calculate this with a single image acquisition, without extra radiation (**Fig 4**). These images offer great precision and their analyses are unaffected by interpersonal variations when automatic determinations are performed.



A) Patient with pre-sarcopenia



B) Patient without pre-sarcopenia

Fig. 4. Patient with pre-sarcopenia (A) vs. patient without pre-sarcopenia (B). Examples of cross-sectional third vertebra (C3) images. Musculature delineated with MIM® radiotherapy contouring software. Patients exhibited wide variation in SMM composition.

In conclusion, in our study a low SMM was present in 11 patients (29.73%), 45.45% being not underweight: 3 of them with a BMI over 25 kg/m² (27.27%) and 2 of them with a BMI \geq 30 kg/m² (18.18%). This is the reason why this technique may be useful to identify patients at nutritional risk, which may not be suspected by visual inspection. As body composition is an important component and independent predictor of clinical outcomes in cancer patients, future research and clinical directions must be oriented in changing the use of body weight or BMI by CT scan images. Furthermore, further studies at C3 are needed, especially in head and neck patients, to observe the variability of muscle mass at this level. The presence of edema, tumor location or surgical operation before radiation therapy at the level of paravertebral and sternocleidomastoid muscles (as for example in laryngeal cancer), could increase or decrease SMM measurements.

Our study has several limitations: on one hand, delineation of the muscles was performed manually by only one researcher. On the other hand, the recent consensus of sarcopenia emphasizes the importance of evaluating muscle performance and strength as sarcopenia is characterized by low muscle mass plus low muscle strength or low physical performance (2). As our current study evaluated the muscle mass, and not the muscle quality or strength, we used the term “pre-sarcopenia” according to the European consensus guideline.

Likewise, despite the limited sample size of our study, the findings could be very important for many further investigations especially in patients who have lack of abdominal images (commonly used nowadays as the gold standard, but not feasible for all the patients who could present malnutrition). Body composition analysis at new CT levels would be an important step for the future translation to clinical practice in cancer patients undergoing radiotherapy treatment.

As we have shown in this paper, there was a good correlation between SMM in C3 and L3, which means that a single sectional cross at the level of the third vertebra can be used to diagnose pre-sarcopenia in patients who have lack of an axial cut at the level of the third lumbar vertebra. Due to these findings, our current study used a new method to reliably estimate muscle mass and lumbar SMI, without the need of additional imaging and patient burden.

ACKNOWLEDGEMENT:

We would like to thank to FUNDACION QUAES for supporting this study. On the other hand, the authors are grateful for the professional English language editing to Mr. Arash Javadinejad, English Instructor and Publication Editor at the Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia, Spain.

CONFLICTS OF INTEREST:

None declared.

BIBLIOGRAPHY:

1. Fearon K, Strasser F, Anker S, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol.* 2011; 12(5):489-95. [10.1016/S1470-2045\(10\)70218-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70218-7)
2. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People, *Age Ageing.* 2010; 39(4):412–423. [10.1093/ageing/afu115](https://doi.org/10.1093/ageing/afu115)
3. Paddon-Jones D, Sheffield-Moore M, Cree MG, Hewlings SJ, Aarsland A, Wolfe RR et al. Atrophy and impaired muscle protein synthesis during prolonged inactivity and stress. *J Clean Endocrinol Met.* 2006; 91(23): 4836-4841. [10.1210/jc.2006-0651](https://doi.org/10.1210/jc.2006-0651)
4. Vega MC, Laviano A, Pimentel GB. Sarcopenia and chemotherapy - mediated toxicity. *Einstein (Sao Paulo).* 2016; 14(4): 580–584. [10.1590/S1679-45082016MD3740](https://doi.org/10.1590/S1679-45082016MD3740)
5. Prado CM, Baracos VE, McCargar LJ. Body composition as an independent determinant of 5-fluoracil – based chemotherapy toxicity. *Clean Cancer Reas.* 2007;13(11): 2634-2368. [10.1002/cam4.621](https://doi.org/10.1002/cam4.621)
6. Peterson SJ, Braunschewing CA. Prevalence of sarcopenia and associated outcomes in clinical settings. *Nutr Clin Pract.* 2016;13(1): 40-8. [10.1177/0884533615622537](https://doi.org/10.1177/0884533615622537)

7. 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(22): 6973 -6979. [10.1158/1078-0432.CCR-09-1525](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-1525)
8. Prado CM, Birdsell LA, Baracos VE. The emerging role of computerized tomography in assessing cancer cachexia. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2009; 3(4): 269-275. [10.1097/SPC.0b013e328331124a](https://doi.org/10.1097/SPC.0b013e328331124a)
9. Gonzalez MC, Pastore CA, Orlandi SP, Heymsfield SB. Obesity paradox in cancer: new insights provided by body composition. *Am J Clin Nutr.* 2014; 99 (5): 999–1005. [10.3945/ajcn.113.071399](https://doi.org/10.3945/ajcn.113.071399)
10. 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. [10.1016/j.oraloncology.2017.05.012](https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2017.05.012)
11. Porpurato PE. Understanding cachexia as a cancer metabolismsyndrome, *Oncogenesis.* 2016; 5: 1-10.
12. 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. [10.1016/j.oraloncology.2016.09.006](https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2016.09.006)
13. Prado CM, Birdsell LA, Baracos VE. The emerging role of computerized tomography in assessing cancer cachexia. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2009; 3 (4): 269-27. [10.1016/j.oraloncology.2017.05.012](https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2017.05.012)
14. Mourtzakis M, Prado MC, Lieffers RJ, Reiman T, McCargar LJ, Baracos VE. A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computered tomography images acquired during routine care. *Physiol Nutr Metab.* 2008; 33 (5): 997-1006. [10.1139/H08-075](https://doi.org/10.1139/H08-075)
15. 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. [10.1007/s13244-015-0414-0](https://doi.org/10.1007/s13244-015-0414-0)
16. Shiba S, Shibuya K, Katoh H, Koyama Y, Okamoto M, Abe T, et al. No Deterioration in Clinical Outcomes of Carbon Ion Radiotherapy for Sarcopenia Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Anticancer Research.* 2018; 38: 3579-3586. [10.21873/anticancer.12631](https://doi.org/10.21873/anticancer.12631)
17. Goodenough DJ. *Handbook of Medical Imaging.* Van Metter RL, Beutel J, Kundel HL, editors. Physics and Psychophysics. Chapter 8: Tomographic Imaging; 2000.p. 1-43. doi.org/10.1117/3.832716.ch8
18. Prado CM, Heymsfield SB. Lean Tissue Imaging: A New Era for Nutritional Assessment and Intervention. *J Parenter Enteral Nutr.* 2014; 38 (8): 940–953. [10.1177/0148607114550189](https://doi.org/10.1177/0148607114550189)
19. Erlandson MC, Lorbergs AL, Mathur S, Cheung AM. Muscle analysis using pQCT, DXA and MRI. *Eur J Radiol.* 2016; 85 (8): 1505-11. [10.1016/j.ejrad.2016.03.001](https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2016.03.001)
20. Aversa Z, Costelli P, Muscaritoli M. Cancer-induced muscle wasting: latest findings in prevention and treatment. *Ther Adv Med Oncol.* 2017; 95 (9): 369–382. [10.1177/1758834017698643](https://doi.org/10.1177/1758834017698643)

21. Janssen I, Heymsfield SB, Ross R. Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. *J Am Geriatr Soc.* 2002; 50 (5): 889-96.
22. Yip C, Dinkel C, 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. *Insight Imaging.* 2015; 6(4): 489–497. [10.1007/s13244-015-0414-0](https://doi.org/10.1007/s13244-015-0414-0)
23. Gorenc M, Rotovnik N, Strojan P. Malnutrition and cachexia in patients with head and neck cancer treated with (chemo) radiotherapy. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2015; 20(4): 249–258. [10.1016/j.rpor.2015.03.001](https://doi.org/10.1016/j.rpor.2015.03.001)
24. Kang W, Li W, Huang SG, Dang Y, Gao H. Effects of nutritional intervention in head and neck cancer patients undergoing radiotherapy: A prospective randomized clinical trial. *Mol Clin Oncol.* 2016; 5(3): 279–282. [10.3892/mco.2016.943](https://doi.org/10.3892/mco.2016.943)
25. Akbulut G. New perspective for nutritional support of cancer patients: Enteral/parenteral nutrition. *Exp Ther Med.* 2011; 2 (4): 675–684. [10.3892/etm.2011.247](https://doi.org/10.3892/etm.2011.247)
26. Stenholm S, Harris TB, Rantanen T, Visser M, Kritchevsky SB, Ferrucci L. Sarcopenic obesity - definition, etiology and consequences. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2008; 11(6): 693–700. [10.1097/MCO.0b013e328312c37d](https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e328312c37d)
27. [Bouchonville MF](#), Villareal DT. Sarcopenic Obesity – How Do We Treat It?. *Endocrinol Diabetes Obes.* 2013; 20 (5): 412–419. [10.1097/01.med.0000433071.11466.7f](https://doi.org/10.1097/01.med.0000433071.11466.7f)
28. Wannamethee SG, Atkins JL. Muscle loss and obesity: the health implications of sarcopenia and sarcopenic obesity. *Proc Nutr Soc.* 2015; 74 (4): 405–412. [10.1017/S002966511500169X](https://doi.org/10.1017/S002966511500169X)
29. Vaughan VC, Martin P, Lewandowski PA. Cancer cachexia: impact, mechanisms and emerging treatments. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2013; 4 (2): 95–109. [10.1007/s13539-012-0087-1](https://doi.org/10.1007/s13539-012-0087-1)
30. Schcolnik A, Chávez A, Domínguez G, Dueñas A. Understanding tumor anabolism and patient catabolism in cancer-associated cachexia. *Am J Cancer Res.* 2017; 7(5): 1107–1135.
31. Rubbieri G, Mossello E, Di Bari M. Techniques for the diagnosis of sarcopenia. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2014; 11 (13): 181–184.
32. Sergi G, Trevisan C, Veronese N, Lucato P, Manzato E. Imaging of sarcopenia. *Eur J Radiol.* 2016; 85(8): 1519-24. [10.1016/j.ejrad.2016.04.009](https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2016.04.009)

ESTUDIO TRANSVERSAL DE MEDICIÓN DE LA COMPOSICIÓN CORPORAL EN PACIENTES CON CÁNCER MEDIANTE ANTROPOMETRÍA Y TÉCNICAS DE IMAGEN MÉDICA

Muresan B.T.¹, Sánchez Juan C.^{2,3}, Artero A.², Montoro A.^{4,5,6}, Hernández Machancoses A.¹, Ruíz Y.², Ríos Ríos J.⁷, Soriano del Castillo J.M.^{3,5,8}, Sebastià Fabregat N.⁹, Prieto Colondrero N.¹⁰, Lopez - Torrecilla J.^{1,3}

Información de los autores:

- 1) *Departamento de Oncología Radioterápica ERESA, Hospital Universitario de Valencia (CHGUV), España*
- 2) *Departamento de Endocrinología y Nutrición, Hospital General Universitario de Valencia (CHGUV), España*
- 3) *Departamento de Medicina, Universitat de València, España*
- 4) *Servicio de Protección Radiológica, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España*
- 5) *Unidad Mixta de Investigación en Endocrinología, Nutrición y Dietética Clínica, Universitat de València-Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia, España*
- 6) *Grupo de Investigación Biomédica en Imagen (GIBI2), Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia, España*
- 7) *Departamento de Medicina de Familia y Comunitaria, Hospital Clínico Universitario de Valencia, España*
- 8) *Departamento de Salud Pública, Facultad de Farmacia - Universidad de Valencia, España*
- 9) *Unidad Mixta de Nanomedicina y Sensores, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España*
- 10) *Fundación Investigación Hospital General Universitario de Valencia (CHGUV), España*

Correspondencia: **bianca.muresan90@gmail.com**

RESUMEN:

Introducción: Analizar composición corporal completa tanto mediante técnicas antropométricas y parámetros bioquímicos clásicos, como incorporando técnicas modernas como la Tomografía Axial Computarizada (TAC), en pacientes oncológicos antes de iniciar el tratamiento con radioterapia.

Metodología: Se analizaron de forma retrospectiva 22 pacientes con diversos tumores del aparato digestivo, que fueron sometidos al TAC de planificación antes de iniciar el tratamiento con radioterapia, y que disponían de un corte axial en la tercera vértebra lumbar. Para analizar la composición corporal se determinaron tanto parámetros

antropométricos y bioquímicos clásicos, como la determinación de la masa muscular mediante Unidades Hounsfield (UH).

Resultados: En cuanto a las características antropométricas clásicas, el peso medio fue 65,19 ($\pm 12,72$) Kg, IMC 23,74 ($\pm 5,03$) kg/m², %pp 15,84 ($\pm 10,87$) %, PT 9,73 ($\pm 5,08$) mm y CMB 22,81 ($\pm 2,95$) cm. En cuanto a los parámetros bioquímicos, la hipoalbuminemia estuvo presente en el 63,45% de los casos. Por otro lado, la medición de composición corporal mediante técnicas modernas determinó un promedio de circunferencia de cintura de 99,06 ($\pm 13,38$) cm, MM de 119,41 ($\pm 35,54$) cm², y la media del IME fue de 71,50 ($\pm 20,57$) cm²/m²; estando por debajo de la normalidad en el 13,64% de los pacientes.

Conclusiones: Las nuevas técnicas por imagen basadas en cortes TC pueden incluirse en la rutina diaria del paciente oncológico como información adicional a los parámetros antropométricos y bioquímicos más clásicos, por ser una técnica sencilla de realizar, con bajo coste, reproducible y muy fiable en cuanto a determinación de composición corporal.

Palabras clave: TAC, Radioterapia, composición corporal, desnutrición

ABSTRACT:

Introduction: The main purpose of this study was to diagnose body composition in cancer patients before starting radiotherapy treatment, by using classic techniques based on anthropometry and biochemical parameters, as well as including new techniques based on computed tomography images

Material and methods: A sample of 22 patients with cancers that affect the digestive system underwent radiotherapy computed simulation which included measurements at L3 regions. Body composition was determined by using classic anthropometry, biochemical parameters and skeletal muscle mass by using Hounsfield Units (HU).

Results: Mean BMI was 65,19 ($\pm 12,72$) Kg, mean BMI 23,74 ($\pm 5,03$) kg/m², mean average of WL 15,84 ($\pm 10,87$) %, mean triceps skinfolds 9,73 ($\pm 5,08$) mm and mean brachial muscle perimeter 22,81 ($\pm 2,95$) cm. In terms of lab analysis, hipoalbumin was present in 63.45% of patients. On the other hand, according to body composition measured by CT scan, patients presented a mean waist circumference 99,06 ($\pm 13,38$) cm, mean MM 119,41 ($\pm 35,54$) cm², and mean SMI 71,50 ($\pm 20,57$) cm²/m²; being under normal cut points in 13,64% of patients.

Conclusion: New techniques based on CT scans could be daily incorporated into clinical practice in cancer patients as an additional information of classic anthropometry and biochemical parameters, being a simple technique to perform, with low cost, reproducible and very reliable in terms of determination of body composition.

Keywords: CT scan, Radiotherapy, body composition, malnutrition

INTRODUCCIÓN:

La malnutrición es un factor de mal pronóstico en el paciente oncológico, independientemente del tumor, que tiene consecuencias negativas tanto en la supervivencia ¹ como en la respuesta al tratamiento^{2, 3}, además de aumentar los costes sanitarios^{4, 5} y disminuir la calidad de vida de los pacientes^{6,7}. La expresión máxima de malnutrición es la caquexia tumoral, que habitualmente se acompaña de pérdida de masa muscular [o pre-sarcopenia], siendo responsable directa o indirectamente de la muerte de entre un 20 – 40 % de los pacientes con cáncer^{8, 9}. Además, se estima que, ya en el momento del diagnóstico, entre un 15 y un 40% de los pacientes oncológicos presentan malnutrición, incrementándose la incidencia hasta el 60-80% en los casos de enfermedad avanzada¹⁰. Uno de los grupos de tumores con mayor afectación en el cáncer son los tumores del aparato digestivo, ya que por un lado el proceso de intervención quirúrgica puede llevar a la extirpación de órganos

implicados en la digestión, limitando así físicamente la alimentación; y, por otro lado, la administración de quimioterapia y/ o radioterapia condicionan determinados efectos adversos que pueden llevar a la desnutrición^{11, 12}. Diferentes estudios indican que la disminución de la masa muscular puede presentarse incluso antes de que se produzca la pérdida de peso, siendo ésta la manifestación más común en pacientes con cáncer^{8, 13}. Además, la pérdida de masa muscular no está restringida únicamente a personas delgadas o que presentan bajo peso, sino que también puede existir en individuos con sobrepeso u obesidad, llevando consigo a mayores tasas de complicaciones que los que padecen únicamente pre-sarcopenia u obesidad¹⁴. Teniendo en cuenta que la pérdida de peso y de masa muscular tiene una influencia negativa sobre la enfermedad, la nutrición debe considerarse una parte esencial del tratamiento, y la evaluación general del paciente debe realizarse antes de iniciar el tratamiento médico¹⁵. Hasta la fecha, los indicadores de desnutrición más utilizados en oncología son el análisis de impedancia bioeléctrica (BIA), porcentaje de pérdida de peso (%PP), diferentes parámetros bioquímicos como los valores de proteínas, albúmina sérica, linfocitos o colesterol, junto a parámetros antropométricos como pliegues y perímetros corporales^{9, 15, 16}.

Por otro lado, las técnicas de imagen como las tomografías computarizadas (TC), utilizadas desde hace mucho tiempo para el diagnóstico del cáncer o la planificación de la radioterapia, se están convirtiendo en nuevos métodos para la evaluación de la composición corporal, debido a la gran precisión y fiabilidad que presentan^{17, 18}, y actualmente se conoce que un único corte axial en la vértebra L3, es capaz de estimar la composición corporal total y diagnosticar la disminución de la masa muscular de forma precisa en pacientes oncológicos¹⁹.

El objetivo de este estudio ha sido evaluar la composición corporal y diagnosticar la malnutrición en pacientes con cáncer antes de iniciar el

tratamiento con radioterapia, tanto mediante herramientas tradicionales como incorporando técnicas de imagen basadas en cortes de TAC para cuantificar y analizar la masa muscular.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Participantes:

Estudio descriptivo, observacional y transversal, en el que se realizó una evaluación nutricional completa a 22 pacientes oncológicos (16 hombres: 6 mujeres) con diagnóstico de diferentes tumores del aparato digestivo (esófago, páncreas, estómago y vesícula biliar), que acudieron por primera vez al Servicio de Oncología Radioterápica ERESA del Hospital General de Valencia (España), desde marzo 2016 a marzo 2017. Los criterios de inclusión fueron: pacientes mayores de 18 años que entendieron la naturaleza del estudio y aceptaron sus condiciones. Por otro lado, los criterios de exclusión fueron: pacientes con metástasis a distancia o enfermedades sistémicas graves (VIH⁺, Hepatitis B..), debido a los altos porcentajes de malnutrición que están presentes en estos casos por la extensión de su enfermedad. También fueron excluidos aquellos pacientes que presentaban imágenes de TAC de mala calidad (incompletas, borrosas o con demasiado contraste).

A todos los pacientes se les recogieron datos médicos como la fecha del diagnóstico del tumor, el estadio tumoral, el método internacional de clasificación de neoplasias (TNM), desarrollado por American Joint Committee on Cancer (AJCC) y 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. También se recogieron datos sobre patologías secundarias, intervenciones quirúrgicas, tipo de tratamiento, dosis de radioterapia prevista, así como datos sobre nutrición artificial como ingesta de suplementos nutricionales.

Evaluación dietética y parámetros antropométricos:

La evaluación dietética y antropométrica de todos los pacientes fue realizada por una dietista – nutricionista al terminar la visita médica, la primera vez que el paciente acudió al Servicio de Oncología Radioterápica. A todos los participantes del estudio se les recogieron los siguientes parámetros antropométricos:

- Peso del paciente (Kg) y expresión porcentual de la reducción de peso (%PP), que se calculó de acuerdo con la siguiente fórmula: $\%PP = (\text{peso habitual} - \text{peso actual} / \text{peso habitual}) \times 100$
- Talla.
- Índice de masa corporal (IMC) Kg/m^2 , que se calculó de acuerdo al peso y la talla. Los valores de referencia para adultos utilizados son los establecidos por la Sociedad Española del Estudio para la Obesidad (SEEDO). Un peso adecuado corresponde a valores de IMC entre 18,5 y 24,9 Kg/m^2 , <18,45 de bajo peso; 25.0 kg / m^2 a 29.9 kg / m^2 sobrepeso; y $\geq 30.0 \text{ Kg}/\text{m}^2$ obesidad.

Las herramientas utilizadas fueron: una báscula de balanza con tallímetro integrado.

- Pliegue tricipital (PT):
- Perímetro braquial (CB) y perímetro muscular braquial (CMB):

Parámetros bioquímicos:

Teniendo en cuenta que diferentes parámetros bioquímicos proporcionan información sobre el estado *nutricional*, se han recogido los datos presentes en la última analítica que, de manera rutinaria, se solicita desde el servicio de Oncología Médica antes de iniciar el tratamiento quimio-radioterápico. Dichos parámetros fueron: proteínas totales (g/dL), albúmina (g/dL), glucosa en sangre (mg/dL), hemoglobina glicosilada (%), hemoglobina (g/dl), linfocitos (10^*), neutrófilos (10), creatinina (mg/dL), colesterol total, LDL y HDL (mg/dL), triglicéridos (mg/dL), ferritina ($\mu\text{g}/\text{L}$), hierro ($\mu\text{g}/\text{dL}$), vitamina B12 ($\mu\text{g}/\text{mL}$), Ácido fólico ($\mu\text{g}/\text{mL}$),

vitamina D a través de 25(OH)D3 (nmol/L), calcio (mg/dL), magnesio (mg/dL) y potasio (mEq/L).

Análisis de la masa musculoesquelética (MME) y perímetro abdominal (PA) por TAC:

El TAC de planificación hace referencia al proceso en el que todos los pacientes oncológicos se someten a simulación por tomografía computarizada, necesaria para la elaboración de cualquier tratamiento con radioterapia. Por ello, todas las imágenes de nuestro estudio fueron tomadas únicamente para la elaboración de las mediciones y los planes del tratamiento oncológico (sin irradiación adicional para nuestro estudio). Se determinó mediante unidades Hounsfield (HU) (-29 HU, +150 HU), la MME presente en la tercera vértebra lumbar (L3) de pacientes con tumores del aparato digestivo que incluían cortes en el TAC de planificación a nivel abdominal dada su elevada correlación con el área de tejido muscular corporal total²⁰ (**Figura 1**).

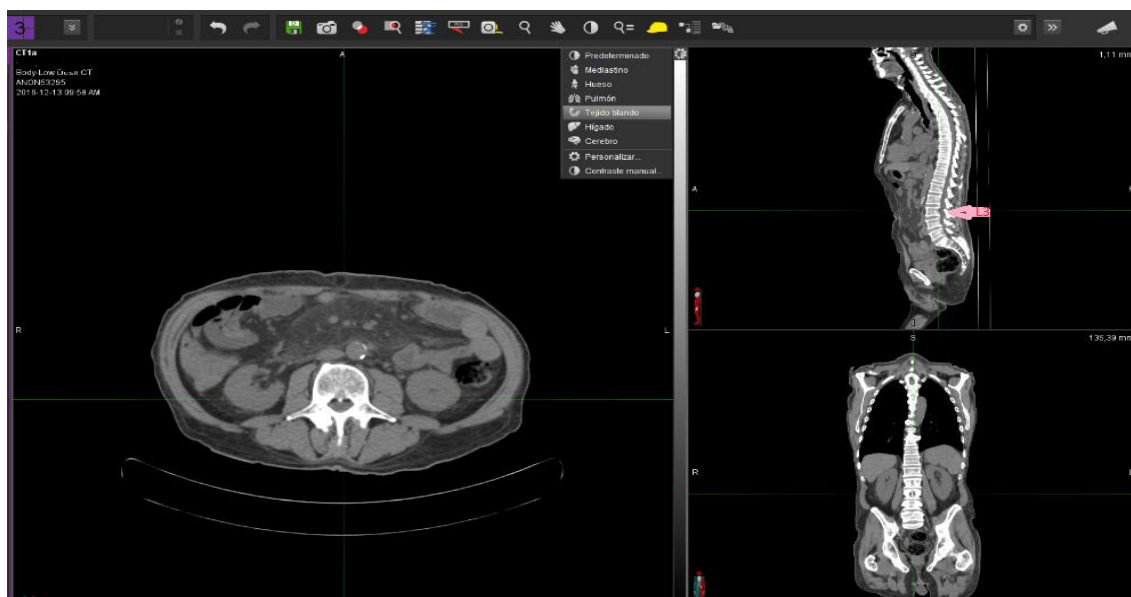


Figura 1. Determinación de la vértebra L3. La masa muscular se calculó a través de un corte aislado de TC en tercera vértebra lumbar (L3). La imagen elegida fue aquella con ambos ápices vertebrales claramente visibles, que normalmente coincide justo a mitad de la vértebra.

Los músculos delineados para la MM fueron el músculo espinal vertebral, transverso abdominal, oblicuo externo, interno y el recto abdominal.

Las imágenes fueron exportadas mediante un USB en formato DICOM y analizadas con el software *National Institutes of Health ImageJ* (NIH ImageJ), tanto para la determinación de perímetro abdominal como de masa muscular. A continuación, se calculó el índice músculo esquelético (IME) para la evaluación de la pre-sarcopenia mediante la siguiente fórmula: $MM \text{ en L3} / \text{altura}^2$. Los puntos de corte establecidos actualmente para el diagnóstico de masa muscular disminuida son: $IME \leq 41 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ 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 $IMC < 25 \text{ Kg} / \text{m}^2$ ^{19, 21}.

Análisis estadístico:

Las diferentes variables obtenidas en el estudio se analizaron con estadística descriptiva y las variables continuas se representaron por media, mediana, desviación estándar, varianza, rango y percentiles; las variables ordinales o clasificadas serán representadas como proporciones. El ajuste de las variables dentro de la normalidad se realizó con el test de Shaphiro – Wilk. Como nivel de significación se seleccionó $p < 0,05$, ajustado (Benferroni) cuando sea análisis múltiple. Los resultados descriptivos fueron estratificados por sexo como se muestra. El programa STATA 14 se usó para el análisis estadístico.

Consideraciones éticas:

Las imágenes de TAC de los pacientes del estudio fueron tomadas para la planificación del tratamiento con radioterapia (sin irradiación adicional) y retrospectivamente usadas para composición corporal. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital General de Valencia, no obstante, debido a que todas las imágenes se usaron de forma anónima y los pacientes con cáncer presentan un alto riesgo de morbilidad, se autorizó la exención del consentimiento informado por parte del Comité Científico para este estudio retrospectivo.

RESULTADOS:

Para la realización de este estudio se analizaron retrospectivamente una muestra de 22 pacientes oncológicos, con una edad media de 64,14 (rango 64 - 82) años, de los cuales el 72,73% (n=16) eran hombres y el 27,27% (n=6) eran mujeres. Los pacientes oncológicos de nuestro estudio presentaron diferentes tipos de tumores malignos, con la siguiente distribución: el 45,45% presentaron cáncer de páncreas, el 31,82% cáncer de estómago, el 18,18% cáncer vesícula biliar y el 4,55% cáncer de esófago.

En la siguiente tabla (**Tabla 1**), se muestran detalladamente las características clínicas y demográficas de cada uno de los pacientes, incluyendo; fecha de diagnóstico del cáncer, estadio del tumor, TNM, antecedentes patológicos, tipo de tratamiento oncológico prescrito por los médicos especialistas, intervenciones quirúrgicas previas a la RT y el estado funcional del paciente, así como la ingesta o no de suplementos nutricionales orales (SNO), antes de iniciar el tratamiento.

Tabla 1. Características clínicas y demográficas de los pacientes.

Características clínicas de las variables.		Números casos (%)
Edad media (rango)	64,14 (46– 82)	
Sexo	Hombres 16 Mujeres 6	(77.73%) (27.27%)
TNM ^a	T1 - N0 - M0 (1) T2 - N0 - M0 (2) T2 - N1 - M0 (1) T3 - N0 - M0 (5) T3 - N1 - M0 (5) T3 - N2 - M0 (2) T4 - N0 - M0 (5) T4 - N3 - M1 (1)	(4.54%) (9.09%) (4.54%) (22.73%) (22.73%) (9.09%) (22.73%) (4.54%)
Estadio del tumor	EI 2 EII 12 EIII 6 EIV 2	(9.09%) (54.54%) (27.27%) (9.09%)
Localización del tumor	Esófago 10 Estómago 7 Páncreas 4 Vesícula Biliar 1	(45.45%) (31.82%) (18.18%) (4.45%)

DM^b	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tipo I 1 (4.54%) ▪ Tipo II 6 (27.27%) ▪ Pancreatopriva 2 (9.09%) 	
HTA^c	11 (50%)	
DL^d	6 (27.27%)	
Hipotiroidismo	2 (9.09%)	
Colitis Ulcerosa	1 (4.54%)	
Anemia Ferropénica	1 (4.54%)	
Propuesta tratamiento	Tratamiento curativo 20 (90.90%) Tratamiento Paliativo 1 (4.54%) Rescate 1 (4.54%)	
Tipo de tratamiento	Radical concomitante 3 (13.64%) Adyuvante concomitante 18 (81.82%) Adyuvante 1 (4.54%)	
Intervención quirúrgica	Duodenopancreatectomía 9 (41.91%) Gastrectomía total con linfadenectomía 5 (22.73%) Gastrectomía subtotal 2 (9.09%) Colecistectomía 2 (9.09%) Hepatectomía 1 (4.55%) Gastroyeyunostomía 1 (4.55%) Coledocoduocistectomía 1 (4.55%) Sin intervención 1 (4.55%)	
ECOG^e	Grado 0 (14) (63.64%) Grado 1 (7) (31.82%) Grado 2 (1) (4.54%)	
Dosis RT prescrita (Gy)^f	50.4 Gy (18) (81.82%) 45 Gy (1) (4.45%) 39.6 Gy (1) (4.45%) 37.8 Gy (1) (4.45%) 20 (1) (4.45%)	
Ingesta de SNO	Sí 12 (54.55%) No 10 (45.45%)	

^aMétodo de estadiaje de neoplasias desarrollado por la American Joint Committee on Cancer (AJCC) en colaboración con la Union for International Cancer Controls (UICC); T= Tamaño del tumor primario; N= afectación a ganglios linfáticos regionales; M=Presencia de metástasis a distancia (sistema TNM).

^bDiabetes Mellitus (DM)

^cHipertensión arterial (HTA)

^dDislipemia (DL)

^eEscala diseñada por Eastern Cooperative Oncology Group para la medición de la capacidad funcional en pacientes oncológicos (escala ECOG)

Teniendo en cuenta los antecedentes patológicos, se han tomado en consideración aquellas enfermedades crónicas que repercuten en el estado nutricional de los pacientes. La tabla anterior nos muestra que el 50% de los pacientes padecía HTA (siendo ésta la enfermedad secundaria más común), el 40,9% padecía DM, el 27,27% DL, el 9,09% hipotiroidismo y el 4,54% tanto colitis ulcerosa como anemia.

En cuanto a las características antropométricas de los pacientes antes de iniciar el tratamiento con radioterapia, el peso medio fue 65,19

($\pm 12,72$) Kg, el IMC 23,74 ($\pm 5,03$) kg/m², y el %PP 15,84% ($\pm 10,87$). Estos parámetros indican que la mayoría de los pacientes también se clasificaron dentro de la normalidad de acuerdo con IMC (kg/m²), no obstante, la pérdida de peso involuntaria de los pacientes en una media de 3 meses fue elevada, cumpliendo criterios de pérdida grave. A continuación, se detallan en la siguiente tabla (**Tabla 2**), todos los parámetros antropométricos recogidos.

Tabla 2. Parámetros antropométricos antes de iniciar el tratamiento con RT.

		% PP	Peso H (kg)	Peso A (kg)	Talla (cm)	IMC ^a (kg/m ²)	PT ^b (mm)	CB ^c (cm)	CMB ^d (cm)
N	Válido	22	22	22	22	22	14	14	14
	Incompleto	0	0	0	0	0	8	8	8
Media		15,84	78,98	65,19	1,67	23,74	9,73	25,92	22,81
Mediana		16,55	76,90	64,00	1,66	23,24	8,10	26,35	23,13
Moda		0,00	78,00	64,00	1,64	13,98	7,00	17,40	16,46
Desviación estándar		10,87	18,01	12,71	0,09	5,03	5,08	3,63	2,95
Varianza		118,05	324,23	161,79	0,01	25,33	25,82	13,19	8,71
Rango		33,65	83,00	54,00	0,37	20,44	17,20	13,60	10,52
Q	25	5,23	69,00	56,95	1,62	21,00	6,35	23,75	20,45
	50	16,55	76,90	64,00	1,66	23,24	8,10	26,35	23,13
	75	24,34	85,50	72,25	1,74	26,54	12,45	28,57	25,35

^aÍndice de Masa Corporal (IMC)

^bPliegue tricípital (PT)

^cCircunferencia o perímetro braquial (CB)

^dCircunferencia muscular braquial (CMB)

Según la valoración antropométrica del estado nutricional calórico y proteico mediante los parámetros de referencia, el PT medio fue de 9,73 ($\pm 5,08$) mm y el CMB 22,81 ($\pm 2,95$) cm. Por otro lado, se han recogido los datos presentes en última analítica que de manera rutinaria ha solicitado del servicio de Oncología Médica antes de iniciar el tratamiento quimio-radioterápico o desde el Servicio de Endocrinología y Nutrición en pacientes remitidos para valoración nutricional o en seguimiento por desnutrición. La **Tabla 3** muestra los diferentes parámetros bioquímicos de los pacientes oncológicos antes de iniciar el tratamiento con RT.

Tabla 3. Parámetros bioquímicos antes de iniciar el tratamiento con RT

		Prot (g/dL)	Alb (g/dL)	Glucemia (mg/dL)	HB ^a Glic(%)	HB ^a (g/dL)	Linf 10*9/L	Neutr 10*9/L	Creat (mg/dL)
N	Válido	22	22	22	14	22	22	22	22
	Incompleto	0	0	0	8	0	0	0	0
Media		6,07	3,47	100,09	5,46	10,56	0,48	1,93	0,63
Mediana		6,15	3,55	88,50	5,50	11,40	0,40	2,10	0,66
Moda		5,90	3,00	79,00	5,10	12,10	0,30	2,10	0,72
Desviación estándar		0,70	0,67	43,63	2,00	2,74	0,37	1,08	0,12
Varianza		0,49	0,45	1903,32	3,98	7,48	0,13	1,16	0,01
Rango		2,30	2,60	215,00	8,50	13,40	1,40	3,80	0,38
Percentiles (Q)	25	5,75	3,00	83,75	4,95	9,93	0,30	1,08	0,53
	50	6,15	3,55	88,50	5,50	11,40	0,40	2,10	0,66
	75	6,70	4,03	112,25	6,43	12,10	0,63	2,60	0,74

^aHemoglobina (HB)

		Col ^b Total (mg/dl)	TG ^c (mg/dl)	Col HDL (mg/dl)	Col LDL (mg/dl)
N	Válido	22	22	22	20
	Inc.	0	0	0	2
Media		153,05	108,59	43,27	92,45
Mediana		138,00	105,00	43,00	91,00
Moda		115,0	111,0	43,00	117,00
DS		41,45	40,30	14,72	29,90
Varianza		1718,4	1624,1	216,6	894,1
Rango		144,0	206,00	66,00	105,00
Q	25	115,7	85,75	32,50	65,75
	50	138,00	105,00	43,00	91,00
	75	186,5	126,00	47,50	117,00

^bCoolesterol (Col)

^cTriglicéridos (TG)

		Ferritina (µg/L)	Hierro (µg/dL)	Vit B12 (pmol/L)	Ácido fólico (ng/mL)	D 25(OH) D3 (ng/m)	Mg2+ (mg/dL)	Ca2+ (mg/dL)	K+ (mEq/L)
N	Vál.	21	21	20	19	9	16	22	17
	Inc.	1	1	2	3	13	6	0	5
Media		511,24	69,14	210,55	10,20	16,53	1,96	8,88	3,68
Mediana		314,00	61,00	244,50	7,60	17,60	1,95	9,00	3,70
Moda		29,00 ^a	83,00	74,00 ^a	6,40	,00 ^a	1,80	9,20	3,30
DS		541,46	42,88	177,47	6,24	10,17	0,64	0,69	0,79
Varianza		293178,2 9	1838,43	31496,26	38,93	103,48	0,42	0,47	0,63
Rango		2153,00	150,0	653,00	20,70	35,00	3,10	2,50	3,00
Q	25	139,50	30,00	190,25	6,40	8,25	1,80	8,28	3,20
	50	314,00	61,00	244,50	7,60	17,60	1,95	9,00	3,70
	75	643,50	105,0	402,50	11,00	21,30	2,18	9,23	4,10

Teniendo en cuenta que el rango normal de proteínas oscila de 6,6 a 8,3 g/dL, el 72,73% de los pacientes se encontraban por debajo de este valor antes de iniciar el tratamiento con RT, con una media de 6,07 ($\pm 0,7$) g/dL. En cuanto a los valores de albúmina, teniendo en cuenta que la concentración normal en plasma oscila entre 3,5 y 5 g/dL, un 49,91% de los pacientes presentó desnutrición proteica leve, el 9,09% desnutrición proteica moderada, el 4,45% desnutrición proteica grave, y el 36,55% restante presentó niveles de albúmina dentro de la normalidad. Teniendo en cuenta los parámetros de colesterol, el 13,64% de los pacientes presentaron niveles superiores y el 4,45% niveles inferiores a los rangos actuales establecidos [100,0 – 200,0 mg/dL]; y respecto a los niveles de colesterol HDL, el 40,91% presentaron niveles inferiores de los rangos actualmente establecidos [40,4 – 200,0 mg/dL]. En cuanto al déficit de vitaminas, el 65% de los pacientes presentó valores por debajo de la normalidad en cuanto a la vitamina B12; y el 55,56% un déficit de vitamina D, medida a través de 25(OH)D3. Otros términos de composición corporal fueron analizados a través de la tomografía axial computarizada (TAC) mediante análisis de masa muscular, índice músculo esquelético y circunferencia de la cintura, tal como indica la siguiente tabla (**Tabla 4**).

Tabla 4. Composición corporal por TAC

		CC^a (cm)	MM^b (cm²)	IME^c (cm²/m²)
N	Válido	22	22	22
	Incompleto	0,00	0,00	0,00
Media		99,06	119,41	71,50
Mediana		95,35	122,63	76,10
Moda		75,10	47,21	29,14
Desviación Estándar		13,38	35,54	20,57
Varianza		178,92	1263,27	423,06
Rango		55,68	122,74	67,00
Percentiles	25	89,87	96,60	57,16
	50	95,35	122,63	76,10
	75	108,78	143,53	87,30

^a Circunferencia de la cintura determinada por TAC (CC)

^b Masa muscular en L3 (MM)

^c Índice músculo esquelético lumbar (IME)

El promedio de la CC fue de 99,06 ($\pm 13,38$) cm, el promedio de la MM de 119,41 ($\pm 35,54$) cm², y la media del IME igual a 71,50 ($\pm 20,57$) cm²/m²; estando disminuido en el 13,64% de la muestra; siendo 66,67% de ellos mujeres y 33,33% hombres (**Figura 2**). Por otro lado, en nuestro estudio, ninguno de los pacientes presentó pre-sarcopenia dentro de la obesidad.

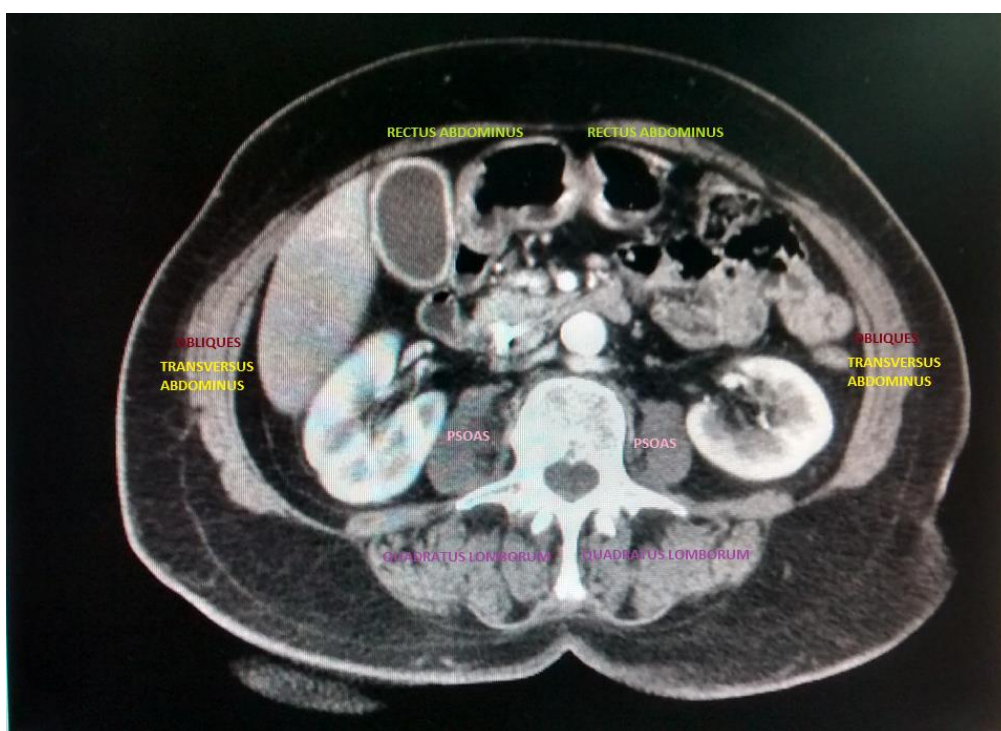


Figura 2. Músculos presentes en l3. Ejemplo de paciente con baja MM y bajo IME en L3. Los músculos delineados para la MM mediante el software ImageJ – NIH fueron: el músculo espinal vertebral, transverso abdominal, oblicuo externo, oblicuo interno, psoas y el recto abdominal.

DISCUSIÓN:

Los pacientes con cáncer tienen elevado riesgo de desnutrición, debido a los efectos físicos y metabólicos del cáncer y a los efectos secundarios de las terapias oncológicas, como ocurre durante la radioterapia ^{8, 15, 22}. Hasta la fecha, numerosos estudios han indicado que la desnutrición se encuentra entre el 30% y el 85% de los pacientes con cáncer, siendo cada vez más frecuente a medida que avanza la enfermedad ^{10, 23}. Por otro

lado, se estima que alrededor del 20% de los pacientes muere por complicaciones de la desnutrición²⁴. En términos de salud, este hecho se asocia con pérdida de peso y de masa muscular^{8, 9}, disminución de la inmunidad que conlleva a un mayor riesgo de infecciones²⁵, estrés psicosocial²⁶, menor calidad de vida^{9, 27}, mayores toxicidades de los tratamientos antineoplásicos administrados^{3, 28, 29}, disminución de la supervivencia^{8, 9, 30}, aumento de las estancias hospitalarias, así como un aumento de los costes hospitalarios^{4, 5, 31}.

Es por ello que, hoy en día, la identificación precoz o temprana de los aquellos pacientes en riesgo de desarrollar desnutrición mediante herramientas de cribado nutricional, constituye el primer paso en el proceso diagnóstico de la desnutrición^{15, 32}.

Actualmente, diferentes parámetros antropométricos (peso, IMC, pliegue tricipital, perímetro braquial) y bioquímicos (albúmina, prealbúmina, colesterol o linfocitos), son recogidos para identificar, entre la población general, a aquellos pacientes malnutridos o en riesgo de estarlo. Actualmente, la *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism* (ESPEN), considera que existe un riesgo nutricional severo cuando está presente una de las siguientes condiciones: Pérdida >10-15% del peso corporal basal en los últimos 6 meses, IMC <18.5 kg/m² y/o valor de albúmina inferior a 30g/l en ausencia de enfermedad renal o hepática que lo justifique^{9, 32}. Nuestro estudio indica que las anomalías del músculo esquelético están presentes de forma frecuente en pacientes con cáncer, presentándose una hipoalbuminemia en el 63,45% de los casos antes de iniciar el tratamiento, y una media de porcentaje de pérdida de peso de 15,84 (±10,87) %, repercutiendo negativamente en la masa muscular.

No obstante, teniendo en cuenta que la depleción proteica es una característica muy común de la caquexia cancerosa, que conlleva a un desgaste multifactorial caracterizado por la pérdida involuntaria de peso

junto con pérdida de masa muscular (acompañada o no de pérdida de masa grasa) y debido a que la disminución de la masa muscular aumenta el riesgo de morbimortalidad, las técnicas de imagen como las tomografías computarizadas utilizadas desde hace mucho tiempo para el diagnóstico del cáncer o la planificación de la radioterapia, se están convirtiendo en nuevos métodos para la evaluación de la composición corporal^{18, 33, 34}. Estos nuevos métodos de diagnóstico por imagen surgen debido a la gran variabilidad inter e intra observador en cuanto a la toma de parámetros antropométricos, a la alteración de parámetros bioquímicos por factores externos como inflamación, edemas o hiperhidratación y una sensibilidad muy limitada de estos métodos para detectar pacientes con obesidad sarcopénica^{9, 35, 36}.

Por otro lado, las imágenes por TAC proporcionan un análisis altamente diferenciado de la composición del cuerpo humano con discriminación de órganos y tejidos, y la tercera vértebra lumbar ha demostrado una elevada correlación con el tejido muscular total del organismo, mediante el índice musculoesquelético^{20, 21}.

Hoy en día, el uso rutinario de imágenes por tomografía axial en la población general está limitado por el elevado coste y la exposición innecesaria a altas dosis de radiación; sin embargo, algunas especialidades, como la oncología, dependen en gran medida de imágenes diagnósticas y terapéuticas para el diagnóstico y la preparación del tratamiento de radioterapia, siendo estas imágenes fácilmente accesibles en cualquier departamento de Oncología Radioterápica. La media de la MM analizada por TAC de nuestro estudio mediante el *software NIH Image J*, fue de 119,41 ($\pm 35,54$) cm², y la media del IME fue de 71,50 ($\pm 20,57$) cm²/m²; estando presente la pre-sarcopenia en el 13,64% de los pacientes. Este hecho es sumamente importante, teniendo en cuenta que la actual evidencia científica sugiere que la masa muscular puede ser mejor predictor de la administración de medicamentos antineoplásicos y terapias contra el cáncer, más allá de

que el peso o el área de superficie corporal, como se ha llevado a cabo hasta ahora^{29, 37, 38}. Por otro lado, un metaanálisis de 38 estudios encontró que un índice bajo de músculo esquelético medido mediante TAC, se asocia con una peor supervivencia en pacientes con tumores sólidos¹⁷. Además, la masa muscular disminuida no solo se observa en pacientes que presentan un bajo IMC, sino que también puede estar presentes en individuos que padecen normopeso, siendo el TAC una técnica totalmente apta para diagnosticar masa muscular disminuida en situaciones de normopeso^{19, 36}. Este hecho adquiere importancia en nuestro estudio debido a que a pesar que la mayoría de los pacientes presentaban un IMC dentro de la normalidad de 23,74 (\pm 5,03) kg/m², la mayoría de los pacientes presentaron una masa muscular, tanto mediante técnicas antropométricas como bioquímicas. Además, los últimos estudios indican que la presencia de masa muscular disminuida dentro de la obesidad se ha asociado tanto con mayores efectos adversos de los tratamientos antineoplásicos administrados, como con aumento de la mortalidad^{38, 39, 40}.

La limitación de nuestro estudio para tener una visión integral de la presencia de sarcopenia según indica el actual Consenso Europeo, fue la no complementación del estudio con parámetros de evaluación tanto de la funcionalidad muscular como de la fuerza muscular, como por ejemplo la dinamometría o el test de la marcha, datos que no se han recogido a nuestros pacientes⁹.

CONCLUSIONES:

Teniendo en cuenta el uso habitual del TAC para la planificación del tratamiento con radioterapia, cualquier evaluación de la composición corporal puede ser complementada mediante esta herramienta de imagen a través del análisis de la circunferencia de cintura, la masa muscular, e el índice musculoesquelético, aprovechando así la información proporcionada por la tercera vértebra lumbar para

identificar individuos que presentan alto riesgo de desnutrición de manera muy precisa antes de empezar el tratamiento con radioterapia.

AGRADECIMIENTOS:

Este estudio ha sido financiado por la Fundación QUAES mediante una beca predoctoral.

CONFLICTOS DE INTERÉS:

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

BIBLIOGRAFÍA:

- (1) Lisa Martin, Pierre Senesse, Ioannis Gioulbasanis, Sami Antoun, Federico Bozzetti, Chris Deans et al. Diagnostic Criteria for the Classification of Cancer-Associated Weight Loss. 2015; 33:90-9
- (2) 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 Oncology. 2017; 71:26-33
- (3) Seung HS, Sung-Eum K, Yoon-Koo K, Baek-Yoel R, Min-Hee R, Jae HJ, et al. Association of nutritional status-related indices and chemotherapy-induced adverse events in gastric cancer patients. BMC Cancer. 2016;16:900
- (4) Curtis LJ, Bernier P, Jeejeebhoy K, Allard J, Duerksen D, Gramlich L, et al. Costs of hospital malnutrition. Clin Nutr. 2017;36:1391-1396
- (5) Álvarez-Hernández J, Planas Vila M, León-Sanz M , García de Lorenzo A , Celaya-Pérez S, García-Lorda P, et al. Prevalence and costs of malnutrition in hospitalized patients; the PREDyCES@ .Nutr Hosp. 2012;27:1049-1059
- (6) Van den Berga MGA, Rasmussen-Conrada EE, Nispena Jaap L, Van Binsberguen J, Matthias B, Merkc AV. A prospective study on malnutrition and quality of life in patients with head and neck cancer. Oral Oncology. 2008;44:830-837
- (7) Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Camilo ME. Does nutrition influence quality of life in cancer patients undergoing radiotherapy? Radiother Oncol. 2003;67:213-20
- (8) Fearon K, Strasser F, Anker S, Bosaeus I, Bruera E, Faisinger RL, Jatoi A, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. Lancet Oncology, The. 2011;12:489-495
- (9) Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. Age and ageing. 2010 Jul;39:412-423

- (10) Yeon Kim JL, Wie GA, Cho YA, Kim SY, Kim SM, Son KH, et al. Development and validation of a nutrition screening tool for hospitalized cancer patients. *Clinical Nutrition*. 2011;30:724-729
- (11) Di Luzio R, Moscatiello S, Marchesini G. Role of nutrition in gastrointestinal oncological patients. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2010;14: 277-284
- (12) Gavazzi C, Colatruglio S, Valoriani F, Mazzaferro V, Sabbatini A, Biffi R, et al. Impact of home enteral nutrition in malnourished patients with upper gastrointestinal cancer: A multicentre randomised clinical trial. *European Journal of Cancer*. 2016; 64:107-112
- (13) Aversa Z, Costelli P, Muscaritoli M. Cancer-induced muscle wasting: latest findings in prevention and treatment. *Ther Adv Med Oncol*. 2017; 9: 369–382
- (14) Goya Wannamethee S, Atkins JL. Muscle loss and obesity: the health implications of sarcopenia and sarcopenic obesity. *The Proceedings of the Nutrition Society*. 2015;74:405-8.
- (15) Arends J, Baracos V, Bertz H, Bozzetti F, Calder PC, Deutz NEP, et al. Review ESPEN expert group recommendations for action against cancer related malnutrition. *Clin Nutr*. 2017; 36: 1187 – 1196.
- (16) Talwar B, Donnelly R, Skelly R, Donaldson M. Nutritional management in head and neck cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol*. 2016; 130:32–40.
- (17) Prado CM, Birdsell LA, Baracos VE. The emerging role of computerized tomography in assessing cancer cachexia. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2009; 3:269-275.
- (18) Mourtzakis M, Prado MC, Lieffers RJ, Reiman T, McCargar LJ, Baracos VE. A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computered tomography images acquired during routine care. *Physiol Nutr Metab* 2008; 33:997-1006.
- (19) Yip C, Dinkel C, Mahajan A, Siddique M, Cook J.R, Goh V. Imaging body composition in cancer patients: visceral obesity, sarcopenia and sarcopenic obesity may impact on clinical outcome. *Insight Imaging*. 2015; 6:489-497
- (20) Gomez-Perez SL, Haus JM, Sheean P, Patel B, Mar W, Chaudhry V, et al. Measuring Abdominal Circumference and Skeletal Muscle From a Single Cross-Sectional Computed Tomography Image: A Step-by-Step Guide for Clinicians Using National Institutes of Health ImageJ. *JPEN*. 2016;40:308-18
- (21) 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
- (22) Barthelemy N, Streel S, Donneau AF, Coucke P, Albert A, Guillaume M. Screening for malnutrition in lung cancer patients undergoing radiotherapy. *Support Care Cancer*. 2014;22:1531-6
- (23) Garcia-Luna PP, Parejo Campos J, Pereira Cunill JL. Causas e impacto clínico de la desnutrición y caquexia en el paciente oncológico. *Nutr Hosp*. 2006;21:10-6

- (24) Sauer AC. Malnutrition in Patients With Cancer: An Often Overlooked and Undertreated Problem. *Supportive Care*. 2013;6
- (25) Planas M, Puiggrós C, Redecillas S. Contribución del soporte nutricional a combatir la caquexia cancerosa. *Nutr Hosp*. 2006;21:27-36.
- (26) Ma L, Poulin P, Psych C, Feldstain A, Chasen MR, Phil M. The association between malnutrition and psychological distress in patients with advanced head-and-neck cancer. *Curr Oncol*. 2013;20: 554–560.
- (27) Janssen I, Heymsfield SB, Ross R. Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. *J Am Geriatr Soc*. 2002; 50:889-896.
- (28) Prado CM, Baracos VE, McCargar LJ. Body composition as an independent determinant of 5-fluoracil – based chemotherapy toxicity, *Clin. Cancer Reas*. 2007;13:2634-2368.
- (29) Wendrich, AW, Swartz JE, Bril S, Wegner I, De Graeff I, Smid E, 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 Oncology*. 2017;71:26-33.
- (30) Grossberg AJ, Chamchod S, Fuller CD, Mohamed ASR, Heukelom J, Eichelberger H, et al. Association of Body Composition With Survival and Locoregional Control of Radiotherapy-Treated Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *JAMA Oncology* .2016;2:782-789.
- (31) Correia 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(3):235-9.
- (32) Marín Caro MM, Gómez Candela C, Castillo Rabaneda R, Lourenço Nogueira T, García Huerta M, Loria Kohen V, et al. Nutritional risk evaluation and establishment of nutritional support in oncology patients according to the protocol of the Spanish Nutrition and Cancer Group. *Nut hosp*. 2008;23:458.
- (33) Rubbieri G, Mossello E, Di Bari M. Techniques for the diagnosis of sarcopenia. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2014;11:181-184.
- (34) Erlandson MC, Lorbergs AL, Mathur S, Cheung AM. Muscle analysis using pQCT, DXA and MRI. *Eur J Radiol*. 2016;85: 1505-11.
- (35) Young JK, Ji WP, Jong WK, Chan-Soo P, John JPSG, Seung HL, et al. Computerized Automated Quantification of Subcutaneous and Visceral Adipose Tissue From Computed Tomography Scans: Development and Validation Study. *JMIR Med Inform*. 2016; 4:2.
- (36) Wannamethee SG, Atkins JL. Muscle loss and obesity: the health implications of sarcopenia and sarcopenic obesity. *Proc Nutr Soc*. 2015; 74: 405–412.
- (37) Morgan DJ, Bray KM. Lean body mass as a predictor of drug dosage. Implications for drug therapy. *Clinical pharmacokinetics*. 1994; 26:292-307.

(38) Prado CM, Maia YLM, Ormesbee M, Sawyer M, Baracos VE. Assessment of nutritional status in cancer – The relationship between body composition and pharmacokinetics. *Anti-cancer agents in medical chemistry*. 2013; 13:000-000

(39) Aversa Z, Costelli P, Muscaritoli M. Cancer-induced muscle wasting: latest findings in prevention and treatment. *Ther. Adv. Med. Oncol.* 2017;9:369-38

TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA A NIVEL DE C3 Y DINAMOMETRÍA COMO TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO DE SARCOPENIA EN PACIENTES CON CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO

Muresan B.T.¹, Sánchez Juan C.^{2,3}, Artero A.², Montoro A.^{4,5,6}, García Miragall E.¹, Ruíz Y.², Ríos Ríos J.⁷, Soriano del Castillo J.M.^{3,5,8}, Hervás D.⁹, Lopez - Torrecilla J.^{1,3}

Información de los autores:

- 1) Departamento de Oncología Radioterápica ERESA, Hospital Universitario de Valencia (CHGUV), España
- 2) Departamento de Endocrinología y Nutrición, Hospital General Universitario de Valencia (CHGUV), España
- 3) Departamento de Medicina, Universitat de València, España
- 4) Servicio de Protección Radiológica, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España
- 5) Unidad Mixta de Investigación en Endocrinología, Nutrición y Dietética Clínica, Universitat de València-Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia, España
- 6) Grupo de Investigación Biomédica en Imagen (GIBI2), Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia, España
- 7) Departamento de Medicina de Familia y Comunitaria, Hospital Clínico Universitario de Valencia, España
- 8) Departamento de Salud Pública, Facultad de Farmacia - Universidad de Valencia, España
- 9) Instituto de Investigación Sanitaria IIS La Fe, España

Correspondencia: ***bianca.muresan90@gmail.com***

RESUMEN:

Objetivo: 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.

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 (cm^2/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 ($\pm 3,8$) cm^2 , y la masa grasa intramuscular 2,06 ($\pm 1,11$) 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 cm^2/m^2 . Respecto a la circunferencia muscular braquial, no alcanzamos a demostrar correlación positiva.

Conclusiones: Nuestro estudio demuestra 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 computarizada; C3; masa muscular; dinapenia, sarcopenia; cáncer de cabeza y cuello

ABSTRACT:

Objective: Diagnosis of sarcopenia by computed tomography (CT) at the third cervical vertebra (C3) and dynamometry in head and neck cancer patients. A pilot study.

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 (cm^2/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) cm², and mean intramuscular adipose tissue 2.06 (± 1.11) cm². 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 brachial muscle circumference, we did not reach to demonstrate a positive correlation.

Conclusion: 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: computed tomography; C3; muscle mass; dynapenia; sarcopenia; head and neck cancer

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 desnutrición¹ y el 50,3% presentan sarcopenia². 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^{3, 4}.

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 morbi – mortalidad, 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^{5, 6}. 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^{5, 6}. 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^{7, 8}.

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 muscular⁹. 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 administrados¹⁰. 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^{9, 11}. Además, la TC es utilizada actualmente como *gold standard* en oncología⁹. Sin embargo, para el diagnóstico de sarcopenia, los parámetros obtenidos mediante estos equipos deben acompañarse de la valoración de la fuerza muscular o funcionalidad muscular⁸. 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 prensión⁹.

Actualmente, se ha demostrado 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^{12, 13}. 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)¹⁴. 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^{13,14}. 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 (cm^2) e IME (cm^2/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 lumbar¹⁵.

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:

1. 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 (AJCC)*, el estadio tumoral, la escala diseñada por *Estern 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 (CIE).

2. 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 Kg/m², 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 $[(\text{peso habitual} - \text{peso actual} / \text{peso habitual}) \times 100]$, y la CMB. Finalmente, para la comparación de las medias antropométricas se utilizarán las tablas de Alastrúe¹⁶. 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...). Las herramientas utilizadas fueron: un tallímetro y peso de la marca Seca®, plícometro Holtain skinfold Caliper® y cinta métrica antropométrica Cescorf®. Además, se recogieron datos para el estudio de la composición corporal y la funcionalidad muscular:

3. 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 mujeres¹⁷.

4. 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.

4.1. 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^{12, 13, 18, 19}. Las imágenes se analizaron con el software de contorneado de radioterapia (MIM® 6.7 Inc. Cleveland, OH). Las áreas transversales (cm²) se calcularon automáticamente sumando píxeles de tejido y dividiendo 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**)¹².

4.2. Estimación de la MM en la vértebra L3 a partir de la MM medida en la vértebra C3:

Una vez determinada la MME (cm²) 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^{13,14}:

$$\text{Fórmula de determinación de la MME en L3 a partir de C3 (cm}^2\text{)} = 27.304 + 1.363 * \text{MME en C3 (cm}^2\text{)} - 0.671 * \text{Edad} + 0.640 * \text{peso (Kg)} + 26.442 * \text{sexo (hombre} = 2; \text{mujer} = 1\text{)}.$$

4.3. Cálculo de índice musculoesquelético lumbar (cm²/m²):

A continuación, se calculó el índice músculo esquelético (IME) a través de la determinación la MM obtenida en L3 (cm²) normalizada por la altura en m², mediante la siguiente fórmula²⁰.

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

Los puntos de corte establecidos actualmente para el diagnóstico de masa muscular disminuida son: IME lumbar ≤ 41 cm²/m² para mujeres, ≤ 53

cm²/m² para hombres con IMC ≥ 25 y ≤ 43 cm²/m² para hombres con IMC < 25 Kg/m² respectivamente¹¹. 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^{11,12,13}. 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.

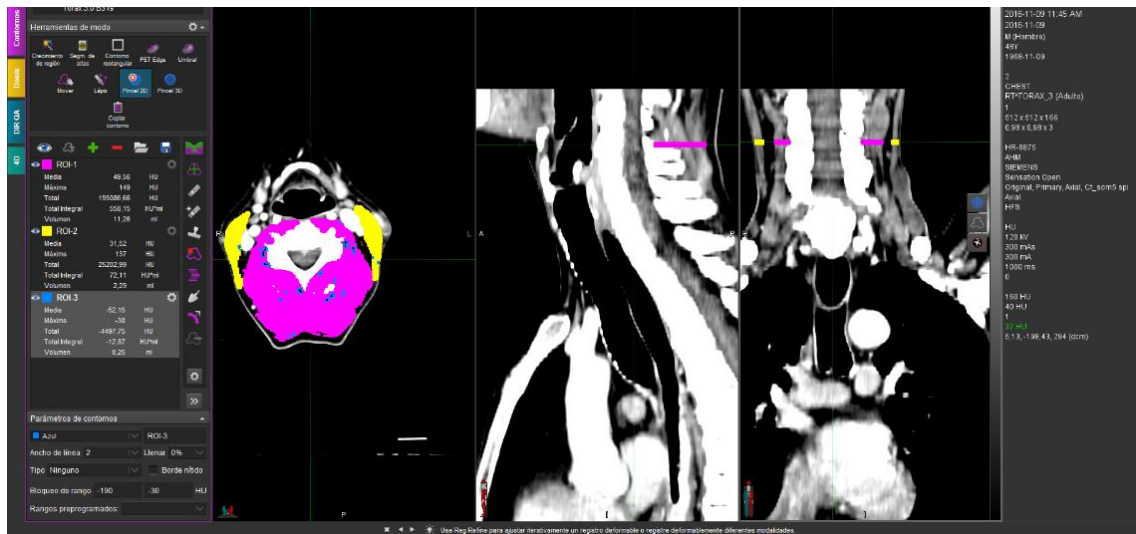


Figura 2. Análisis a nivel de C3 de la MM y miosteatosis en pacientes con tumores de cabeza y cuello utilizando el TC de planificación del tratamiento de RT. El análisis mediante TC se realizó al contornear cada tejido de interés. Las diferentes densidades se midieron mediante HU siendo; $-29 +150$ para 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 (cm²) se calcularon automáticamente sumando los píxeles del tejido y dividiendo por el volumen de superficie. En la imagen, se demuestra un paciente con tejido muscular y adiposo dentro de la normalidad.

5. 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.

6. 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 (CIE): 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 siguiente tabla (**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. 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.

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

Características clínicas de las variables		Números casos (%)
Edad media (rango)	64 (36– 92)	
Sexo	Varones 29 Mujeres 8	(78,74%) (21,62%)
TNM^a	T1 - N0 - M0 (4) T2 - N0 - M0 (5) T3 - N0 - M0 (1) T1 - N2 - M0 (1) T2 - N0 - M0 (2) T2 - N2 - M0 (4) T2 - N3 - M0 (1) T3 - N0 - M0 (3) T3 - N2 - M0 (7) T4 - N0 - M0 (4) T4 - N2 - M0 (5)	(10,81%) (13,51%) (2,70%) (2,70%) (5,41%) (10,81%) (2,70%) (8,11%) (18,82%) (10,81%) (13,51%)
Estadio del tumor	EI 4 EII 6 EIII 4 EIV 26	(10,81%) (16,22%) (10,81%) (62,16%)
Patologías secundarias		
DM ^b	6	(16,22%)
EPOC ^c	1	(2,70%)
HTA ^d	11	(29,73%)
DL ^e	4	(10,81%)
Hipotiroidismo	1	(2,70%)
VHC ^{+f}	1	(2,70%)
IRC ^g	1	(2,70%)
Síndrome de Wernicke	1	(2,70%)

Tipo de tratamiento	Curativo 34 Paliativo 3	(91,89%) (8,11%)
ECOG^h	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)ⁱ	64,27 (±7.87)	
Traqueotomía	Sí 12 No 10	(54,55%) (45,45%)

^aEstadio del tumor

^bDiabetes Mellitus (DM)

^cEnfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

^dHipertensión arterial (HTA)

^eDislipemia (DL)

^fVirus de la hepatitis C (VHC+)

^gInsuficiencia renal crónica (IRC)

^hEscala diseñada por Eastern Cooperative Oncology Group para la medición de la capacidad funcional en pacientes oncológicos (escala ECOG)

ⁱGray (Gy)

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/m², 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/m²). No obstante, la pérdida de peso de manera involuntaria desde el diagnóstico del tumor fue > 5%, cumpliendo criterios de pre-caquexia. A continuación, se detallan en la siguiente tabla (**tabla 2**), todos los parámetros antropométricos recogidos.

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

		Peso (kg)	Talla (cm)	IMC^a (kg/m²)	Peso hab. (kg)	% pérdida peso (%)	PT^b (mm)
Media		68,81	1,65	25,32	74,69	6,59	15,89
Desviación estándar (DS)		12,92	0,80	4,15	12,96	7,19	8,49
Mediana		67,7	1,67	25,35	72,9	4	13,6
Quartil (Q)	1 ^{er} Q	58,1	1,6	22,71	64,28	0	9
	3 ^{er} Q	76	1,71	27,25	83,75	12,9	24

^aÍndice de Masa Corporal (IMC)

^bPliegue tricípital (PT)

		CB^c (cm)	CMB^d (cm)	CMB50^e (cm)	PC^f (cm)
Media		28,6	23,61	22,35	95,11
Desviación estándar (DS)		4,18	3,7	1,8	12,42
Mediana		28,5	23,67	22,6	94
Quartil (Q)	1 ^{er} Q	25	21,04	20,7	85
	3 ^{er} Q	31,2	26,04	24,52	101,5

^cCircunferencia o perímetro braquial (CB)

^dCircunferencia muscular braquial (CMB)

^ePercentil 50 del perímetro muscular braquial (CMB) de acuerdo con las tablas Alastrúe

^fPerímetro cintura (PC)

Para la determinación de la MM, una vez calculada la MME en C3 (cm²) se estimó la MME a nivel de L3 mediante una fórmula desarrollada y a continuación se calculó el IME lumbar (cm²/m²). El promedio de la MME a nivel de C3 fue de 37,02 (8,14) cm², la MME en L3 mostró un promedio de 125,36 (29,91) cm² y la media del IME 45,76 (±8,4) fue cm²/m². 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) cm², y la masa grasa intramuscular de 2,06 (1,11) cm².

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 ≥ 25 Kg/m² (**figura 3**). La **tabla 3** recoge todos datos en cuanto al análisis de la composición corporal por TC y la dinamometría.

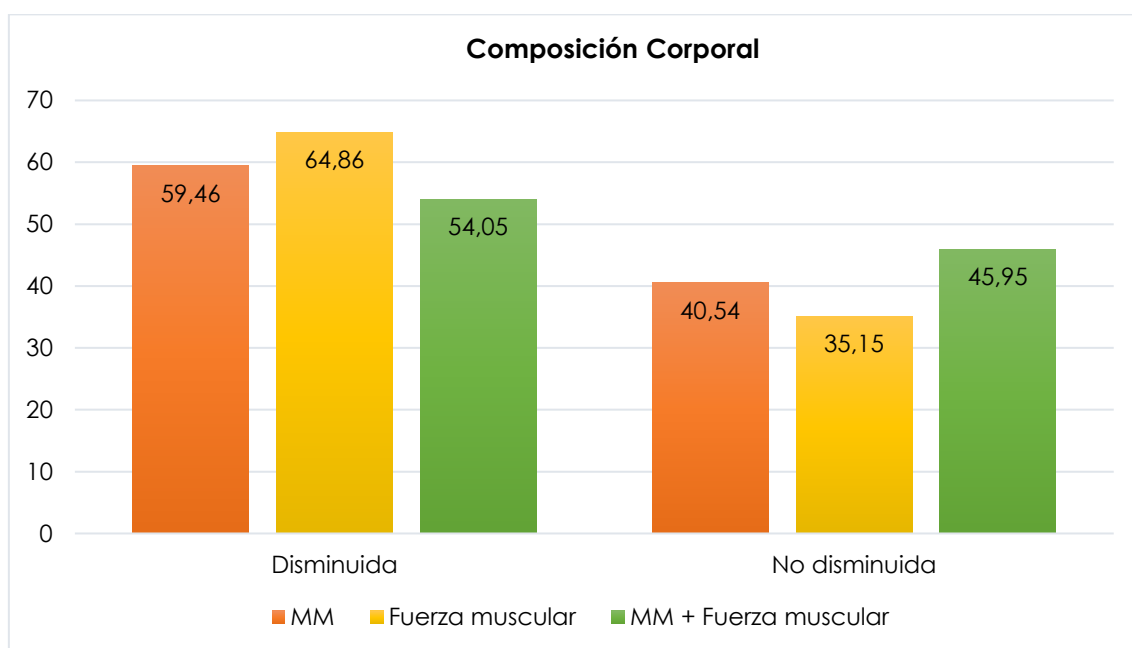


Figura 3. Composición corporal antes de iniciar el tratamiento con radioterapia. El 54,46% de los pacientes presentaron una MM medida por TC disminuida, el 64,86% presentaron fuerza prensora y el 54,05% presentaron sarcopenia, estando disminuidos ambos valores.

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

	MM en C3 ^a (cm ²)	MM est. en L3 ^b (cm ²)	IME ^c (cm ² /m ²)	TA ^d intramuscular (cm ²)	TA intramuscular (cm ²)	FP ^e Derecha (kg)	FP 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^{er} Q	30,3	102,58	39,88	4,3	1,3	18	17,1
3^{er} Q	42,93	144,66	51,04	9,13	2,75	33,9	33,4

^aMasa muscular presente en C3 (cm²), 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).

^bMasa muscular presente en L3 (cm²) estimada mediante una fórmula desarrollada = $[27.304 + 1.363 * MM \text{ en } C3 \text{ (cm}^2) - 0.671 * \text{Edad (y)} + 0.640 * \text{Peso (Kg)} + 26.442 * \text{Sexo}]$ (Sexo = valor "1" para sexo femenino y "2" para sexo masculino).

^cÍndice musculoesquelético (cm²/m²) = $MM \text{ en } L3 / \text{altura}^2$

^dTejido adiposo (TA)

^eFuerza de prensión (FP)

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	Coefficiente inferior al 95%	Coefficiente 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 ²	0,41				
	R ² 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 ²	0,32				
	R ² corregido	0,30				

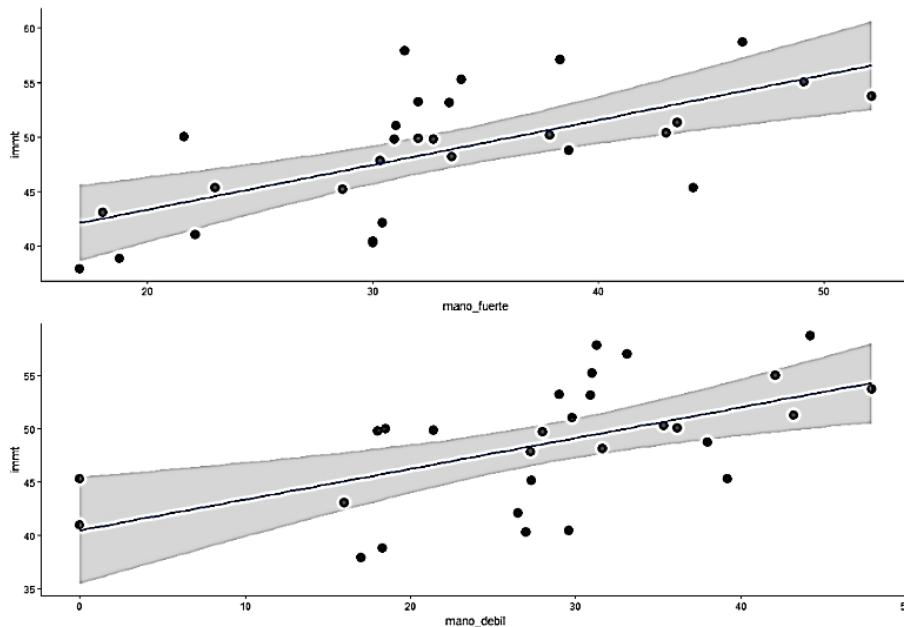


Figura 4. Gráfica de los ajustes de la regresión lineal del IME con la mano fuerte y la mano débil

Respecto a los modelos del IME (cm^2/m^2) y CMB (cm), la **tabla 5** resume el resultado. Nuestros datos no alcanzan a demostrar 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 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 ²	0,25				
	R ² corregido	0,19				

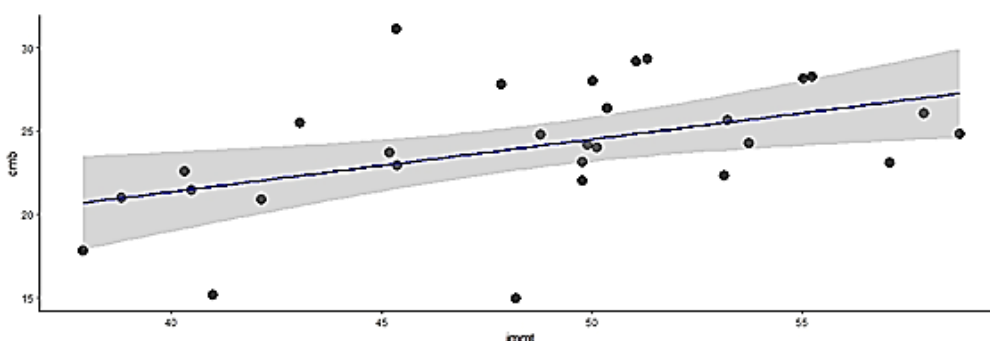


Figura 5. Gráfica ajuste modelo IME – CMB

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 sí¹. 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^{21, 22}. Los parámetros antropométricos como el peso (kg), el IMC (kg/m²) el PT (mm) y la CMB (cm), han sido utilizados en la práctica clínica habitual de los pacientes oncológicos para estimar la composición corporal^{5, 6}. 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 morbilidad – mortalidad²³. 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 demostrado 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^{7, 8}. 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 cuello²⁴. 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 campo²⁵. 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^{14, 24}.

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 morbi-mortalidad^{26, 27}. 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^{9, 28}. Nuestro estudio indica que la MM mediada en C3 a través del IME (cm^2/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 AW. 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 (cm^2/m^2) medido en L3¹³. Por otro lado, el grupo de Ordan y cols. demostraron 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 cuello²⁸. Esta segunda parte adquiere gran importancia debido a que la baja fuerza de agarre está fuertemente e inversamente relacionada con el aumento morbi-mortalidad 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 recientemente²⁹. 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 kg/m², clasificados como pacientes con obesidad sarcopénica^{12, 30}. Nuestro estudio indica que de todos los pacientes con sarcopenia, un 32,43% presentaron un IMC > 25kg/m², 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^{31, 32}. Además, el TC es una herramienta que puede proporcionarnos información valiosa sobre la acumulación patológica de grasa intramuscular, también llamada mioesteatosis, fuertemente asociada con inflamación sistemática, la disminución de la funcionalidad muscular y la caquexia cancerosa¹². A mayor grasa infiltrada dentro de los músculos, su densidad (HU) disminuirá. Este hecho hace que la densidad muscular también pueda medirse de acuerdo con las HU de la masa musculoesquelética. En cuanto a las características de nuestra muestra, la media de la masa grasa intermuscular fue de 6,69 (3,8) cm², y la masa grasa intramuscular de 2,06 (1,11) cm², y pese a que actualmente no existen puntos de corte establecidos para la mioesteatosis presente en C3, estos datos nos aportan información valiosa sobre la calidad de tejido muscular.

Por último, nuestro estudio correlacionó por primera vez el índice musculoesquelético medido mediante TC a nivel de C3 con la funcionalidad del músculo evaluada mediante la fuerza prensora de la mano, y se ha encontrado una asociación estadísticamente significativa, tanto en la mano fuerte como en la mano débil ($p < 0,005$). Esta parte es de gran importancia, ya que, para el diagnóstico de sarcopenia según el actual Consenso Europeo, deben de coexistir una depleción de la masa muscular con una menor funcionalidad o rendimiento físico⁹. Además, nuestros hallazgos demuestran que aquellos pacientes con mayor depleción de masa muscular en C3 presentan una menor funcionalidad. En cuanto a la correlación del IME con el perímetro muscular braquial, indicador ampliamente utilizado en la práctica clínica hospitalaria habitual, nuestros datos no alcanzan a demostrar la relación del índice músculo esquelético con el CMB, embargo, si indica cierta tendencia de correlación. Esto posiblemente se deba a la gran variabilidad inter e intra observador en cuanto a la toma de parámetros antropométricos, a la alteración de los datos por factores externos como inflamación, edemas o hiperhidratación y una sensibilidad más limitada de estos métodos en comparación con el TC para diagnosticar la malnutrición^{8,9}. Nuestro estudio tiene varias limitaciones: por un lado, la delineación de los músculos fue realizada manualmente por una sola investigadora, el tamaño muestral es limitado y existe un mayor porcentaje de varones que de mujeres, dado que la prevalencia del cáncer de cabeza y cuello es mayor en varones. Además, nuestro estudio ha permitido conocer la prevalencia de sarcopenia en los pacientes con cáncer de cabeza y cuello, pero no establecer una relación causal entre la pérdida de masa muscular y pérdida de fuerza. No obstante, pese a que el tamaño de nuestro estudio es limitado, estos hallazgos podrían ser útiles para muchas investigaciones adicionales, especialmente en pacientes que tienen falta de imágenes abdominales como los pacientes con cáncer 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 demostrado una correlación estadísticamente significativa entre el IME (cm^2/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 demostrado 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.

CONFLICTOS DE INTERÉS:

JMDC es editor jefe 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.

AGRADECIMIENTOS:

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

BIBLIOGRAFÍA:

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. DOI: [10.4172/2161-119X.100022](https://doi.org/10.4172/2161-119X.100022)

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. [DOI: 10.3305/nh.2013.28.2.6239](https://doi.org/10.3305/nh.2013.28.2.6239).
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. [DOI: 10.1007/s00520-015-2813-7](https://doi.org/10.1007/s00520-015-2813-7)
6. Correia 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. [DOI: 10.1177/0148607114550189](https://doi.org/10.1177/0148607114550189)
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. [DOI: 10.1093/ageing/afy169](https://doi.org/10.1093/ageing/afy169).
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. [DOI: 10.1177/1758834017698643](https://doi.org/10.1177/1758834017698643)
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. [DOI: 10.1007/s13244-015-0414-0](https://doi.org/10.1007/s13244-015-0414-0)
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. [DOI: 10.1139/H08-075](https://doi.org/10.1139/H08-075)
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. [DOI: 10.1016/j.oraloncology.2017.05.012](https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2017.05.012)
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. [DOI:10.1016/j.oraloncology.2016.09.006](https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2016.09.006)

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. [DOI: 10.1002/cncr.31207](https://doi.org/10.1002/cncr.31207). Epub 2017 Dec 26.
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. [DOI:10.1152/jappphysiol.00246.2003](https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00246.2003)
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. [DOI:10.1158/1078-0432.CCR-06-3067](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-3067)
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. [DOI: 10.5604/16652681.1226821](https://doi.org/10.5604/16652681.1226821)
21. Sulumb A, García MJ. Sarcopenia, Cachexia and Aging: Diagnosis, Mechanisms and Therapeutic Options. *Gerontology*. 2014; 60:294–305. [DOI: 10.1159/000356760](https://doi.org/10.1159/000356760)
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. [DOI: 10.1002/jcsm.12379](https://doi.org/10.1002/jcsm.12379).
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. [DOI: 10.1007/s00535-014-0964-9](https://doi.org/10.1007/s00535-014-0964-9)
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. [DOI: 10.1200/JCO.2014.56.1894](https://doi.org/10.1200/JCO.2014.56.1894)
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. [DOI: 10.1159/000485515](https://doi.org/10.1159/000485515)
26. Orell-Kotikangas H, Österlund P, Mäkitie O, Saarihtti 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. [DOI: 10.1080/00016489.2016.1277263](https://doi.org/10.1080/00016489.2016.1277263).
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. [DOI: 10.1634/theoncologist.2016-0066](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0066)
28. Davis MP, Panikkar R. Sarcopenia associated with chemotherapy and targeted agents for cancer therapy. *Ann Palliat Med*. 2019;8:86-101. [DOI: 10.21037/apm.2018.08.02](https://doi.org/10.21037/apm.2018.08.02)

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. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.k1651>
30. Wannamethee SG, Atkins JL. Muscle loss and obesity: the health implications of sarcopenia and sarcopenic obesity. *Proc Nutr Soc.* 2015;74:405-412. DOI: [10.1017/S002966511500169X](https://doi.org/10.1017/S002966511500169X)
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. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-09-1525](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-1525)
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. DOI: [10.3945/ajcn.113.07139](https://doi.org/10.3945/ajcn.113.07139)

