# CANCRO GÁSTRICO, QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE E SARCOPENIA: IMPACTO NA APTIDÃO FÍSICA E NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA.

**Gleison Carlos da Silva**

**Porto, 2021**

# CANCRO GÁSTRICO, QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE E SARCOPENIA: IMPACTO NA APTIDÃO FÍSICA E NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA

Dissertação apresentada com vista à obtenção do grau de Mestre em Ciência do Desporto, na área de Especialização em Atividade Física para a Terceira Idade, ao abrigo do artigo 20º do Decreto-Lei nº74/2006 de 24 março, na redação dada pelo Decreto-Lei nº65/2018 de 16 de agosto.

**Orientador:** Professor Doutor Daniel Moreira Gonçalves

**Co-Orientador:** Professor Doutor Lúcio Lara Santos

**Gleison Carlos da Silva**

Porto, 2021

## FICHA DE CATALOGAÇÃO

Da Silva, G. C. (2021). "C*ancro Gástrico, Quimioterapia Neoadjuvante e Sarcopenia: Impacto na Aptidão Física e nível de Atividade Física".* Dissertação de Mestrado em Atividade Física para à Terceira Idade apresentada à Faculdade de Desporto da Universidade do Porto.

**Palavras-chave:** Sarcopenia, Quimioterapia neoadjuvante, Cancro, Idoso

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus, pois ele é nosso mestre e o maior de todos os sábios.

Posso afirmar que o senhor meu pai vem me abençoando a cada dia que tenho em minha vida, e da mesma forma enviando e colocando em meu caminho pessoas especiais “anjos” verdadeiros seres iluminados que estão sempre me apoiando e empurrando para lutar e conseguir realizar os meus sonhos mais impossíveis; a esses anjos coube a difícil missão de estar ao meu lado contribuindo para a realização da difícil missão e dolorosa jornada que mais esse ciclo me impôs.

Bem, espero na sequência destas linhas poder citar todos, que das mais diversas formas foram ímpares nesta jornada. Primeiramente gostaria de agradecer ao Professor Doutor Daniel Gonçalves, pelo seu apoio, orientação, profissionalismo, disponibilidade, paciência e ensinamentos doados no decorrer deste trabalho, a ti minha eterna gratidão por tudo.

Agradeço também de forma muito especial toda minha família por dar-me a base necessária para estar sempre em busca de crescimento e realização dos meus sonhos. A minha esposa e meu filho deixo aqui meu amor incondicional e meus agradecimentos mais sinceros por estarem sempre ao meu lado lutando e me acompanhando em todos os momentos, principalmente nesta aventura de mudar de país para que eu pudesse completar mais esta etapa importante de minha vida.

Por último e não menos importante preciso deixar um agradecimento especial a todos os meus amigos que de uma forma ou de outra puderam contribuir para a finalização desta etapa, e em especial meu grande amigo Bruno Gama colega de mestrado pela sua disponibilidade, partilha de experiências e conhecimentos.

Agradeço também ao Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil (IPO-Porto), fazendo uma referência em especial ao Professor Dr. Lúcio pela oportunidade a me concedida de participar deste estudo piloto nesta incrível instituição, e logicamente aos meus incríveis colegas e amigos Clara, João e

Carina pela partilha do tempo desprendido durante todo o meu período no estudo.

Por fim, agradeço também a Faculdade de Desporto da Universidade do Porto e aos seus docentes por partilhar conhecimentos e experiências enriquecendo minha vida profissional.

Agradecimento ao projeto “Prehabilitation to enhance cancer treatment in patients with adenocarcinoma of the gastroesophageal junction and the stomach-PROTECT”- PTDC/SAU-DES/7945/2020), financiado pela Fundação para a Ciência e a Tecnologia (FCT), no âmbito do qual os trabalhos desta dissertação foram desenvolvidos.

**À todos, minha sincera Gratidão!!!**

**“Se acha que já atingiu todos os seus sonhos é porque está sonhando pouco”.**

## ÍNDICE GERAL

**Resumo**.....9
**INTRODUÇÃO**.....12
**Sarcopenia: definição, epidemiologia, etiologia e mecanismos**.....13
**Avaliação da Sarcopenia**.....17
**Sarcopenia e Cancro**.....18
**Objetivo**.....19
**Metódos**.....20
**Desenho Experimental do Estudo**.....20
*Recrutamento*.....20
*Critérios de Elegibilidade*.....21
**Dados Sócio Demográficos**.....22
**Avaliação Antropométrica**.....22
**Avaliação da Sarcopenia**.....22
**Avaliação da Aptidão Física**.....23
**Avaliação da Atividade Física**.....23
**Tratamento de dados**.....23
**Resultados**.....24
**Caracterização geral da amostra**.....24
**Impacto da Quimioterapia na prevalência de Sarcopenia**.....26
**Impacto da Quimioterapia na Aptidão Física**.....27
**Impacto da Sarcopenia no nível de atividade física**.....29
**Discussão**.....30
**Conclusões**.....33
**Referências Bibliográficas**.....34

## ÍNDICE DE FIGURAS

**Figura 1:** Perda percentual de massa muscular e força muscular com a idade em homens.....14
**Figura 2:** Comparação da percentagem de indivíduos que sofreram atraso no tratamento (A) ou que tiveram redução da dose de QT (B), em função do desenvolvimento de sarcopenia pós-QT.....26

**Figura 3:** Comparação da aptidão física basal e pós-QT nos indivíduos que desenvolveram provável sarcopenia pós-QT.....27
**Figura 4:** Comparação da aptidão física basal em função do desenvolvimento de sarcopenia pós-QT.....28
**Figura 5:** Comparação da aptidão física pós-QT em função do desenvolvimento de sarcopenia pós-QT.....28

## ÍNDICE DE TABELAS

**Tabela 1:** Pontos de corte para a sarcopenia.....17
**Tabela 2:** Caracterização da amostra.....25
**Tabela 3:** Comparação do nível de atividade física em função do desenvolvimento de sarcopenia pós-QT.....29

**RESUMO**

**Introdução:** A quimioterapia neoadjuvante (QT) pode ter um impacto negativo no doente oncológico, aumentado a incidência da sarcopenia e promovendo alterações no estado funcional, que poderão ter implicações na tolerância aos tratamentos bem como aumentar o risco de morbilidade e mortalidade no periodo pós-operatório. Este estudo teve como objetivo avaliar o efeito da quimioterapia neoadjuvante no desenvolvimento e/ou agravamento da sarcopenia em pacientes oncológicos com adenocarcinoma do estômago e comparar a aptidão física e atividade física entre aqueles doentes que desenvolveram sarcopenia e aqueles que não desenvolveram sarcopenia pós-QT. **Metodologia:** O estudo foi realizado no (Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil (IPO-Porto). O período utilizado para a recolha de dados para este estudo foi concentrado entre Novembro de 2020 até Abril de 2021. A provável sarcopenia foi avaliada através do teste de preensão manual com o dinamômetro, como recomendado pelo EWGSOP2. A atividade física foi avaliada pelo IPAQ-versão curta. Para a aptidão física, avaliou-se a força dos membros inferiores (teste de sentar e levantar 30 segundos), força de membros superiores (dinamómetro), velocidade, agilidade e equilíbrio dinâmico (teste 8 *Foot Up-and-go*), velocidade de deslocamento (tempo para percorrer 5 m). Todas as avaliações foram realizadas antes e após QT. **Resultados**: A QT aumentou a incidência de provável sarcopenia. Os doentes sarcopenicos foram aqueles que mais precisaram de reduzir a dose ou atrasar pelo menos 1 ciclo de QT. Não encontramos diferenças na aptidão física pós-QT em indivíduos com provável sarcopenia, comparativamente aos seus valores pré-QT, nem quando comparados, nos diferentes momentos, com aqueles que não desenvolveram provável sarcopenia.

**Conclusão**: A quimioterapia neoadjuvante aumenta a incidência da provável sarcopenia, o que parece aumentar o risco de atraso do ciclo ou redução de dose de QT. A QT não teve impacto negativo na aptidão física ou a atividade física.

**ABSTRACT**

**Introduction:** Neoadjuvant chemotherapy (CT) can have a negative impact on cancer patients, increasing the incidence of sarcopenia and promoting changes in functional status, which may have implications for treatment tolerance as well as increasing the risk of morbidity and mortality in the post- operative period. This study aimed to evaluate the effect of neoadjuvant chemotherapy on the development and/or worsening of sarcopenia in cancer patients with stomach adenocarcinoma and to compare physical fitness and physical activity between those patients who developed post-QT sarcopenia and those who did not. **Methodology:** The study was carried out at the Portuguese Institute of Oncology of Porto Francisco Gentil (IPO-Porto). The period used for data collection for this study was between November 2020 and April 2021. Probable sarcopenia was assessed through the handgrip test with the dynamometer, as recommended by the EWGSOP 2. Physical activity was assessed by the IPAQ-short version. For physical fitness, we assessed upper limbs (dynamometer), speed, agility and dynamic balance (8 Foot Up-and-go test), walking speed (time to walk 5 m). All evaluations were performed before and after QT **Results**: The QT increased the incidence of probable sarcopenia. Sarcopenic patients were those who most needed to reduce the dose or delay at least 1 QT cycle. We did not find differences in post-QT physical fitness in individuals with probable sarcopenia, compared to their pre-QT values, nor when compared, at different times, with those who did not develop probable sarcopenia.

**Conclusion**: Neoadjuvant chemotherapy increased the incidence of probable sarcopenia, which appears to increase the risk of cycle delay or QT dose reduction. QT had no negative impact on physical fitness or physical activity.

## LISTA DE ABREVIATURAS

**FCT –** Fundação Ciências e a Tecnologia

**CT –** Computer Tomography (Tomografia Computadorizada)

**CG –** Circunferência Gêmeo

**DCF –** docetoxel, cisplatina e 5-Fu

**CF –** Cisplatina e Fluorouracil

**FLOT –** Decetoxel, Oxoliplatina e r-Fu Fluoroucocil

**TUG –** Time Up and Go (teste levanter e sentar cadeira)

**CT –** Chemotherapy (Quimioterapia)

**BE** – Bioimpedância Elétrica

**SPPB** – Short Physical Performance Battery

**QT** – Quimioterapia

**IPO** – Instituto Português Oncologia

**IMC** – Índice Massa Corporal

**T6MC** – Teste 6 Minutos de Caminhada

**NAQ** – Tratamento Neoadjuvante Quimioterapia

**DLT** – Toxicidade Limitante da Dose

**OMS –** Organização Mundial da Sáude

**DEXA -** Dual energia raios- X Absorptiometry

**EWGSOP2** – European Working Group on Sarcopenia in Older People

**IGF-1** – Insulin-like Growth Factor

**QL** – Quality of Life (Qualidade de Vida)

**AV1** – Avaliação 1

**AV2** – Avaliação 2

## INTRODUÇÃO

O envelhecimento está relacionado com o aumento do risco de doenças crónicas, reduz a vitalidade e as funções corporais e, eventualmente, culmina com a morte. Desde o inicio do século XX a expectativa de vida humana ao nascer tem vindo a aumentar, passando de 50 anos de idade nos países mais desenvolvidos, para mais 80 até agora, a tal ponto que a maior causa de morte, no mundo desenvolvido, são doenças relacionadas à idade [1]. Até 2050, a proporção da população mundial com mais de 60 anos quase dobrará de 12% (900 milhões de pessoas) para 22% (2 bilhões) [2].

Esta transição demográfica é explicada em grande medida pelos avanços na saúde pública a partir do século XIX, levando a uma melhoria geral nos padrões de vida e esforços organizados para controlar a propagação de doenças infecciosas, reduzindo assim as taxas de mortalidade na meia e na terceira idade [3]. O aumento da expectativa de vida também está associado a uma série de fatores como: i) declínio no tabagismo entre adultos; ii) controle da pressão arterial; iii) mudanças na dieta, especialmente uma redução no consumo de gordura saturada, [4].

Com esse aumento na expectativa de vida, tem-se vindo a observar um acréscimo das doenças relacionadas com o envelhecimento, de onde se destaca o cancro [1]. A maioria dos doentes com cancro são adultos mais velhos, com cerca de 70% dos novos cancros a ocorrerem a partir dos 50 anos de idade tanto em homens quanto em mulheres [5]. Alterações biológicas complexas intrínsecas do envelhecimento, juntamente com inflamação, imunosenescência, doenças crônicas associadas à idade e fatores ambientais e psicossociais extrínsecos têm impacto significativo não apenas no desenvolvimento e comportamento do cancro, mas também na reserva fisiológica e vulnerabilidade de idosos que sofrem delas [6].

Sabe-se também que da relação entre o envelhecimento e o cancro pode ocorrer declínio progressivo da força e massa muscular, caracterizado por várias alterações moleculares associados a inflamação, catabolismo, apoptose e diminuição da regeneração de tecidos, que podem levar a sarcopenia [7]. Doentes oncológicos sarcopénicos podem desenvolver no decorrer do período

de tratamento vários efeitos adversos, contribuindo para um mau prognóstico e baixa sobrevida geral. Por esse motivo, resolvemos avaliar em nosso estudo o efeito que a quimioterapia neoadjuvante especificamente pode acarretar em relação ao agravamento e/ou desenvolvimento da sarcopenia e verificar qual o impacto que a sarcopenia teria na aptidão física e na atividade física.

## SARCOPENIA: definição, epidemiologia, etiologia e mecanismos

O termo “sarcopenia” (grego, Sarx para "carne" e Penia para "perda") refere-se a uma doença muscular esquelética progressiva e generalizada que envolve a perda acelerada de massa muscular e função [8] e foi originalmente definida como uma síndrome geriátrica multifatorial [9]. Está associada a mau prognóstico, incluindo quedas, fraturas, declínio funcional, comprometimento cognitivo, fragilidade e mortalidade precoce [8, 10]. Desde 2016 que a sarcopenia é reconhecida como uma condição independente com um código de Classificação Internacional de Doenças (CID-10-MC).

Quando usado pela primeira vez, o termo sarcopenia referia-se a uma perda de massa e função muscular relacionada à idade [11]. No entanto, durante décadas, o termo foi usado para descrever apenas a perda de massa muscular, sem referência à função muscular, e esse conceito ainda se mantém em alguns estudos de investigação na área do cancro ou outras doenças relacionadas à sarcopenia. A definição evoluiu e a mais consensual hoje em dia considera a função muscular no conceito de sarcopenia, uma vez que se percebeu que a força era mais discriminativa de resultados adversos do que apenas a massa muscular [11]. De facto, a massa muscular e a força (em paralelo com a densidade mineral óssea) atingem o pico na idade adulta jovem e, após um platô, começam a diminuir gradualmente, com um declínio mais rápido da força (Figura 1).

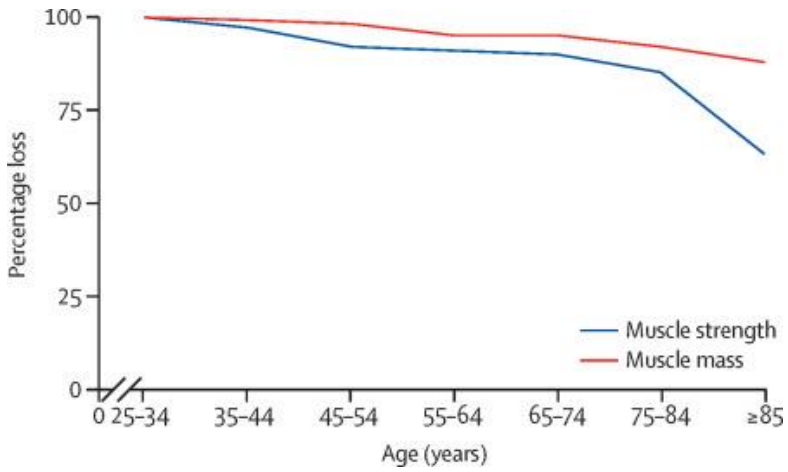



Figura 1: Perda percentual de massa muscular e força muscular com a idade em homens. Fonte: [11].

Assim, de acordo com a última revisão efetuada em 2018 pelo *European Working Group on Sarcopenia in Older People* (EWGSOP2), a redução da força muscular passou a ser o parâmetro principal na definição da sarcopenia [12]. Especificamente, a sarcopenia é provável quando é detectada baixa força muscular. O diagnóstico de sarcopenia é confirmado pela presença de baixa quantidade ou qualidade muscular. Quando baixa força muscular, baixa quantidade / qualidade muscular e baixo desempenho físico são detectados, a sarcopenia é considerada grave. Esta é a única definição apoiada pelas de sociedades científicas internacionais mais relevantes[12]. Na prática clínica, o EWGSOP2 afirma que uma pessoa com baixa força muscular e baixa massa ou qualidade muscular terá o diagnóstico de sarcopenia, representado uma condição de “falência” ou insuficiência do músculo esquelético[11].

A sarcopenia deve ser diferenciada da caquexia, que se caracteriza não apenas pela redução da massa muscular com ou sem perda de massa gorda, mas também pela perda de peso (pelo menos 5% no último ano) e anorexia. A 'caquexia' (do grego 'cac' ou ruim + 'hexis' ou condição) é amplamente reconhecida em adultos mais velhos como uma perda grave que acompanha estados de doença, como cancro, cardiomiopatia congestiva e doença renal em estágio terminal [13]. A característica clínica proeminente da caquexia é a perda de peso em adultos (corrigida para retenção de líquidos) ou falha de crescimento

em crianças (excluindo distúrbios endócrinos), que não pode ser totalmente revertido pelo suporte nutricional convencional e leva ao comprometimento funcional progressivo. Anorexia, inflamação, resistência à insulina e aumento do catabolismo muscular estão frequentemente associadas à caquexia [14]. Assim, a caquexia é explicada por um desequilíbrio energético que resultada tanto de uma diminuição da ingestão de alimentos (devido à anorexia), quanto de um gasto energético aumentado como consequência de um estado hipermetabólico [14]. A distinção entre sarcopenia e caquexia pode ser bastante difícil porque existem fatores etiológicos semelhantes (ex: redução da ingestão de alimentos, inflamação, alterações hormonais, aumento das necessidades de energia) mas cujo a magnitude da sua contribuição poderá variar (ex: inflamação é mais evidente na caquexia). Assim, a maioria dos indivíduos caquéticos também são sarcopênicos, mas a maioria dos indivíduos sarcopênicos não é considerada caquética[15].

Quanto à sua epidemiologia, as estimativas da frequência da doença estão cada vez mais precisas à medida que a definição de sarcopenia é aperfeiçoada. Uma revisão sistemática explorou o efeito da definição sobre a prevalência de sarcopenia em populações idosas da comunidade. A revisão enfatizou que a definição da EWGSOP original de 2010 resultou numa das estimativas de prevalência mais baixas (12,9% [IC de 95% 9,9-15,5]), enquanto as estimativas mais altas (40,4% [19,5 –61,2]) vieram de definições mais antigas que usavam apenas a avaliação da massa muscular [16]. Os pontos de corte da massa muscular têm uma influência mais forte nas estimativas de prevalência do que os pontos de corte da função muscular. A prevalência também depende do contexto, com a condição a ser mais prevalente entre indivíduos hospitalizados ou institucionalizados, comparativamente aqueles que se encontram na comunidade [17]. Os estudos que determinam a incidência de sarcopenia são relativamente escassos, embora evidências emergentes sugiram que a incidência aumenta com a idade. Um estudo mostrou uma incidência de 1,6% em homens e mulheres europeus com idades entre 40-79 anos usando a definição EWGSOP [18], 3,4% num grupo de homens e mulheres chineses, com idade média de 72 anos, usando a definição semelhante de Grupo de Trabalho Asiático [19], e 3,6% em homens e mulheres ingleses com 85 anos de idade usando a definição EWGSOP [20]. Certamente estes números irão variar em

estudos próximos, refletindo a incorporação da nova definição de sarcopenia (EWGSOP2).

Em termos etiológicos, a sarcopenia é classificada como "primária" (ou relacionada à idade) quando nenhuma outra causa específica é evidente, ou "secundária" quando outros fatores causais além do envelhecimento são evidentes. A sarcopenia pode ocorrer secundária a uma doença sistêmica, especialmente uma que pode invocar processos inflamatórios, malignidade ou falência de órgãos. A inatividade física também contribui para o desenvolvimento de sarcopenia, seja devido a um estilo de vida sedentário ou à imobilidade provocada por uma deficiência. Além disso, a sarcopenia pode se desenvolver como resultado da ingestão inadequada de nutrientes, que pode ser devido à anorexia, má absorção, acesso limitado a alimentos saudáveis ou capacidade limitada de se alimentar, ou ainda devido à utilização de fármacos, como no tratamento do cancro. Desta forma podemos dizer que a sarcopenia tem uma etiologia multifatorial e que por sua vez pode ser difícil identificar somente uma causa subjacente [21]. Uma vez confirmada a sarcopenia, deve ser implementada uma abordagem sistemática para determinar as causas subjacentes.

Do ponto de vista fisiopatológico, as alterações que ocorrem no músculo sarcopênico incluem uma redução no tamanho e no número de fibras, que afeta particularmente as fibras do tipo II. Isso se deve em parte à transição das fibras musculares do tipo II para o tipo I com a idade, juntamente com a infiltração de gordura intramuscular e intermuscular (miosteatose) e um número reduzido de células-satélite de fibras do tipo II [11]. Estas alterações são promovidas por múltiplos fatores complexos e interdependentes que incluem além do envelhecimento, a inatividade física, resistência ao anabolismo pós-prandial, resistência à insulina, lipotoxicidade, fatores endócrinos (ex: redução dos níveis hormonais de testosterona, hormona do crescimento, IGF-1), stress oxidativo, disfunção mitocondrial e inflamação, ou ainda de alterações neuromusculares [8].

## AVALIAÇÃO DA SARCOPENIA

A nova definição proposta pelo EWGSOP2 sugere uma abordagem gradual para o diagnóstico de sarcopenia (figura 2). O diagnóstico começa com uma medida de força muscular, geralmente força de preensão. Se a força de preensão estiver abaixo dos valores de referência para sexo ou aqueles propostos pelas definições da sociedade (Tabela 1), então há suspeita de sarcopenia (provável sarcopenia). No entanto, o diagnóstico diferencial é amplo e outras causas potenciais para baixa força muscular devem ser consideradas (por exemplo, osteoartrite da mão e distúrbios neurológicos). Segue-se a medição da massa muscular, para confirmar a sarcopenia. Na indicação de avaliação de massa muscular vários métodos e parâmetros podem ser utilizados como: tomografia computadorizada (CT) ao nível da terceira vértebra lombar, absorciometria de raios X de dupla radiação (DEXA), bioimpedância elétrica (BE) e medidas antropométricas como a circunferência do gêmeo (CG). Por fim, a severidade da sarcopenia pode ser avaliada através de testes funcionais discriminativos da capacidade de locomoção, tais com os testes de velocidade de marcha (short physical performance battery (SPPB)), teste de caminhada de 6 minutos e o teste *Time Up and Go* (TUPG) [12, 22].

Tabela 1: Pontos de corte para a sarcopenia. Fonte [20].

| Teste | Ponto de corte | |
|---|---|---|
| | Homem | Mulher |
| **Avaliação da força** | | |
| Grip strength | <27 kg | <16 Kg |
| Chair stand | >15 s para levantar 5 vezes | |
| **Massa muscular** | | |
| Massa muscular esquelética apendicular | <20 kg | <15 kg |
| **Performance funcional** | | |
| Gait speed | $\leq$ 0.8m/s | |
| SPPB | $\leq$ 8 pontos | |
| TUG | $\geq$ 20 s | |
| 6 min marcha | $\leq$ 400 m | |

## SARCOPENIA E CANCRO

A sarcopénia é cada vez mais reconhecida como um fator de mau prognóstico no tratamento e no prognóstico dos doentes oncológicos. Em geral, os pacientes sarcopênicos com várias formas de cancro têm sobrevida reduzida em relação àqueles sem sarcopenia. Esta diferença é observada em doentes não metastáticos que recebem tratamento curativo e em pacientes metastáticos [23]. Evidências crescentes sugerem que os doentes sarcopénicos têm maior risco de desenvolver complicações pós-operatórias imediatas e tempos de hospitalização mais prolongados após cirurgia de ressecção do tumor [23, 24]. Isso é particularmente relevante nos idosos, tendo sido demonstrado que em doentes oncológicos idosos, a sarcopenia aumentou o risco de complicações pós-operatórias com taxas de mortalidades muito elevadas indiferentemente do estágio da doença [25].

A tolerância da quimiorradioterapia em pacientes com sarcopenia também é baixa devido ao aumento da toxicidade. Doentes com cancro do esófago com sarcopenia apresentaram uma incidência de toxicidade ≥ grau 3 superior (83,3% versus 54,4%) aos doentes não sarcopênicos, com quimioterapia neoadjuvante. Além disso, a prevalência de sarcopenia aumentou de 29,5% antes do tratamento para 63,9% durante o tratamento [26]. Isso pode ser explicado pela variação na farmacocinética dos medicamentos ao usar a área de superfície corporal para o cálculo da dose. Pacientes com menor massa magra têm um baixo volume de distribuição de medicamentos, acabando por ser relativamente sobredosados [23]. A maior toxicidade está também relacionada com a necessidade de interrupção do tratamento e os doentes sarcopenicos são mais suscetíveis a interrupção e término precoce do tratamento neoadjuvante da quimioterapia [27]. Vários estudos referem também que os doentes que tiveram necessidade de interrupção do tratamento tiveram maior risco de atrasar/cancelar tratamentos subsequentes (incluindo a cirurgia), maior risco de recidiva e pior sobrevida [28].

A quimioterapia pode ainda ser um fator etiológico para o surgimento de sarcopenia (secundária), estando descrito que a quimioterapia pode aumentar em até 17% a prevalência da sarcopenia até o fim do tratamento, causando um enorme aumento ao índice de mortalidade [29]. Mesmo após o término do

tratamento e após a cirurgia, a sarcopenia continua a contribuir para a degradação do doente [30]. Este mau prognostico relacionando a sarcopenia e o tratamento, muitas das vezes também está relacionado a resistência da insulina e níveis aumentados de citocinas inflamatórias que contribuem para a progressão de alguns tipos de carcinomas [31], levando os pacientes que sofrem desta condição a uma baixa sobrevida no geral.

A importância da avaliação da sarcopenia no decorrer do tratamento, especialmente em pacientes oncológicos idosos é crucial para não deixar que esse processo leve o paciente a estágios ainda mais críticos [32]. Assim, um conhecimento mais profundo da sarcopenia e seus efeitos pode ser um fator amplo para traçar melhores estratégias de tratamento, levando em consideração a importância de fatores clínicos e patológicos juntamente com as intervenções cirúrgicas criando estratégias de tratamento buscando aumento e ou maximizar a qualidade de vida (QL) principalmente no que diz respeito a paciente com expectativas de vida mais baixas[33]. Programas multimodais onde incluam exercícios físicos, programas nutricionais e utilização de agentes anti-inflamatórios poderão ser implementados no decorrer do tratamento neoadjuvante destes pacientes [34-36], para que seja assegurado uma melhora significativa ou uma mitigação de progressão da sarcopenia.

## Objetivo

O nosso trabalho tem como objetivo avaliar a presença de provável sarcopenia em doentes com cancro gástrico, avaliar o efeito da terapia neoadjuvante com FLOT no seu agravamento e comparar a aptidão física e nível de atividade física entre aqueles doentes que desenvolveram sarcopenia e aqueles que não desenvolveram sarcopenia pós-QT.

## MÉTODOS

### *Desenho Experimental do estudo*

O estudo foi realizado no (Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil (IPO-Porto), como estudo piloto com o intuito de gerar informação para organizar um ensaio clínico randomizado (PROTECT). O período utilizado para a recolha de dados para este estudo foi concentrado entre setembro de 2020 até julho de 2021. Todas as avaliações necessárias foram realizadas no Hospital. O estudo conduzido conforme preconizado na Declaração de Helsinki e na Legislação Nacional. Os participantes foram informados e explicitamente autorizaram a coleta, armazenamento e utilização dos dados para os fins da pesquisa através da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Os dados foram obtidos partir de registos clínicos e sistemas de banco de dados no hospital ou obtidos diretamente com os participantes (por exemplo, questionários e aptidão física). Todos os documentos foram armazenados com segurança em condições confidenciais, onde apenas o investigador principal tem acesso. Em todos os outros documentos específicos do estudo (incluindo qualquer base de dados), exceto o consentimento assinado, o participante foi identificado apenas pelo número de participante do estudo, não pelo nome. A segurança e a privacidade foram garantidas de acordo com o Regulamento Geral de Proteção de Dados da União Europeia (aprovado pelo Parlamento Europeu em 14/4/2016; Data de aplicação: 25/5/2018). O Comitê de Ética e Pesquisa local aprovou o protocolo do estudo e o termo de consentimento livre e esclarecido (CES IPO: 145ª / 020).

*Recrutamento*

Os possíveis participantes foram identificados já na primeira consulta hospitalar, ou no momento de realização da reunião multidisciplinar oncológica, onde é decidido o plano terapêutico dos doentes. Todos os doentes consecutivos com adenocarcinoma do estômago potencialmente ressecável localmente

avançado submetidos a QT peri-operatória foram recrutados. Um cirurgião, oncologista ou anestesiologista solicitou ao paciente para participar no estudo na primeira visita clínica para discutir o plano terapêutico.

Os pacientes receberam um documento detalhando a justificação do estudo, o seu compromisso e possíveis riscos. Após 24 horas, um membro da equipa contactou o paciente por telefone, esclarecendo quaisquer questões relacionadas com o estudo e agendando a primeira visita de investigação. Durante esta visita de investigação, os participantes que cumpriram os critérios de inclusão, concordaram em fazer parte deste estudo, consentiram realizar avaliações subsequentes e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Os participantes foram também informados do seu direito de descontinuar e/ou retirar-se do estudo a qualquer momento sem comprometer o tratamento padrão.

Relativamente ao tratamento, este consistiu em seis ciclos de FLOT neoadjuvante consistindo em 5 - FU 2600 mg / $m^2$ (infusão de 24 horas), leucovorina 200 mg / $m^2$ (infusão de 1 hora), oxaliplatina 85 mg / $m^2$ (infusão de 2 horas), docetaxel 50 mg / $m^2$ (Infusão de 1 hora), repetida a cada duas semanas. Adicionalmente, todos os doentes tiveram acesso aos cuidados habituais, que passam pela otimização médica, os cuidados nutricionais e psicológicos, bem como a orientação e incentivo para manter-se ativo de acordo com as recomendações da OMS (cumprir pelo menos 150 minutos semanais de atividade física moderada).

*Critérios de Elegibilidade*

Foram incluídos no estudo todos os doentes com adenocarcinoma do estômago, localmente avançado e potencialmente ressecável, que preenchessem os seguintes critérios: i) submetidos à terapia neoadjuvante com FLOT; ii) >18 anos de idade; iiI) devolveram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado; iv) aceitaram realizar e cumprir todos os procedimentos do estudo.

Foram excluídos pacientes com incapacidades, distúrbios psicológicos graves, distúrbios cognitivos, gravidez, amamentando ou planejando se tornar grávida.

**Dados sociodemográficos e clínicos**

As informações sociodemográficas, o nível de atividade física e as características clínicas dos participantes foram recolhidos no momento da avaliação inicial (AV1) durante a primeira visita de investigação. As seguintes informações foram registadas: idade, sexo, antropometria, estado civil, fatores de risco, terapia medicamentosa crônica. Os arquivos clínicos também puderam ser usados para completar e / ou confirmar o perfil do paciente.

**Avaliação antropométrica**

Foram realizadas as avaliações antropométricas relativamente ao peso (TANITA BF-522 W), estatura (estadiómetro), Índice de Massa Corporal (IMC) e circunferência do gémeo direito nos dois momentos (AV1 e AV2). A circunferência do gémeo direito foi mensurada com fita métrica inextensível com precisão de 1mm, a partir da posição sentada com os joelhos em um ângulo de 90°de flexão.

**Avaliação da sarcopenia**

Para avaliar a presença de provável sarcopenia, utilizamos o teste de preensão manual com o dinamômetro digital (GRIP TK 200). O participante encontrava-se sentado, posicionado com o braço dominante encostado na lateral do corpo e com o cotovelo à 90 graus de flexão. A pega foi ajustada à uma largura confortável para garantir que participante posicionasse as quatro falanges nas almofadas do aparelho. O participante foi instruído para fechar o punho, apertando o aparelho com máximo de força por 3 segundos. Realizou o teste 3 vezes, com descanso de 10 a 20 segundos entre as tentativas, tendo sido

considerado o valor médio das três tentativas. Conforme recomendado pela EWGSOP2, utilizamos os seguintes pontos de corte para definir provável sarcopenia: <27 kg para homem e <16Kg para mulher [20]. O teste foi aplicado antes (AV1) e após (AV2) a quimioterapia.

**Avaliação da aptidão física**

Antes (AV1) e após (AV2) a quimioterapia, os participantes foram avaliados para a força dos membros inferiores (teste de sentar e levantar 30 segundos), força de membros superiores (dinamómetro), velocidade, agilidade e equilíbrio dinâmico (teste 8 *Foot Up-and-go*), velocidade de deslocamento (tempo para percorrer 5 m). A sua execução teve em consideração as instruções previamente descritas[37].

**Avaliação da atividade física**

O nível de atividade física foi avaliada através do questionário versão curta IPAQ (International Physical Activity Questionnaire) [38], composto por 9 items, que considera 3 níveis de intensidade: vigorosa, moderada e caminhada. Posteriormente, o nível de atividade física foi classificado em 3 categorias: baixo, moderado e elevado. O questionário foi aplicado antes (AV1) e após (AV2) a quimioterapia.

**Tratamento dos dados**

A normalidade dos dados foi determinada pelo teste de Shapiro-Wilk. Para variáveis contínuas cujo teste de normalidade foi positivo, utilizou-se média ± desvio padrão (dp). Entretanto, para as variáveis sem distribuição normal, foram utilizadas mediana e mínimo e máximo. Os dados de variáveis categóricas são apresentados em frequência (n). Foram feitas comparações entre avaliações realizadas na linha de base (AV1) e após terapia neoadjuvante (AV2). Para

comparação dos dados pré e pós-intervenção foram utilizados o teste t de Student para medidas repetidas (dados paramétricos) ou o teste de Wilcoxon (dados não-paramétricos). Um valor de p bilateral <0,05 foi considerado para indicar significância estatística. As análises estatísticas foram conduzidas com o GraphPad, versão 9.2 (San Diego, California, USA).

## RESULTADOS

Foram incluídos 35 doentes diagnosticados com cancro gástrico potencialmente ressecável dos quais cinco agravaram seu estado de saúde necessitando ir direto para cirurgia sem o tratamento neoadjuvante. Desta forma, 30 doentes foram elegíveis para o estudo, assinaram o TCLE, realizaram a avaliação inicial (AV1) e iniciaram o tratamento neoadjuvante com QT. Ao concluir esta etapa do tratamento os doentes foram reavaliados, antes da cirurgia (AV2). Entre o momento da AV1 e da AV2 foram registadas nove percas pelos seguintes motivos: (i) óbitos (n=4), (ii) o dia do estadiamento foi antecipado sem comunicação prévia a equipe de pesquisa (n=2), (iii) recusaram-se a realizar os testes, abandonando o estudo (n=2) e (iv) um doente foi transferido de hospital (n=1). Concluíram a AV1 e a AV2 21 doentes (N=21).

### Caracterização geral da amostra

A Tabela 2 mostra as características sociodemográficas e de saúde dos 21 doentes avaliados antes e depois da NAQ. Os doentes apresentaram em média 58 anos, maioritariamente do sexo masculino (n=14), casados (n=19), com nível de escolaridade básico (n=16). A maioria era não fumador (n=12), tinha hábitos alcoólicos (n=12), tinha excesso de peso (n=13), reportou níveis elevados de atividade física (n=13) e apenas 1 apresentou provável sarcopenia no momento da AV1. Quanto ao tratamento com quimioterapia, durou em média 63 dias, 9 participantes tiveram necessidade de reduzir a dose e 11 participantes tiveram necessidade de atrasar pelo menos 1 ciclo. A AV2 foi realizada, em média, 28 dias após a última sessão de quimioterapia.

**Tabela 2:** Caracterização geral da amostra

| | **Total** (n=21) |
|---|---|
| **Idade, anos ±DP** | 58±9 |
| **Sexo, n** | |
| Feminino | 7 |
| Masculino | 14 |
| **Estado civil, n** | |
| Casado | 19 |
| Viúvo | 1 |
| Divorciado | 1 |
| **Nível de Escolaridade, n** | |
| Básico | 16 |
| Secundário | 3 |
| Superior | 2 |
| **Hábitos tabágicos, n** | |
| Não | 12 |
| Parou > 1ano | 8 |
| Sim | 1 |
| **Hábitos alcoólicos, n** | |
| Não | 7 |
| Parou > 1 ano | 2 |
| Sim | 12 |
| **Comorbilidades, n** | 15 |
| **IMC** | |
| <25 | 8 |
| ≥25 | 13 |
| **Sarcopenia, n** | 1 |
| Pré-QT | 1 |
| Pós-QT | 5 |
| **Nível de Atividade Física, n** | |
| Baixo | 4 |
| Moderado | 3 |
| Elevado | 13 |
| Omisso | 1 |
| **Regime de terapia neoadjuvante, n** | |
| DCF | 2 |
| FLOT | 18 |
| CF | 1 |
| **Duração do tratamento, dias** | 63±34 |
| **Redução da dose, n** | 9 |
| **Necessidade de atrasar pelo menos 1 ciclo de QT, n** | 11 |
| **Pelo menos 1 evento adverso, n** | 17 |
| **Tempo entre final da QT e última avaliação, dias ±DP** | 28±14 |

**Impacto da quimioterapia na prevalência de sarcopenia**

Após a quimioterapia o número de doentes com provável sarcopenia passou de n=1 (em AV1) para n=5 (AV2). Como ilustrado na Figura 2, os doentes que tiveram necessidade atrasar a quimioterapia compreenderam 100% daqueles que desenvovleram sarcopenia em AV2 e cerca de 40% daqueles classificados como não sarcopenicos. Relativamente aqueles que tiveram necessidade de reduzir a dose, consistiam em 75% dos doentes que desenvolveram sarcopenia e cerca de 50% dos doentes não sarcopenicos.

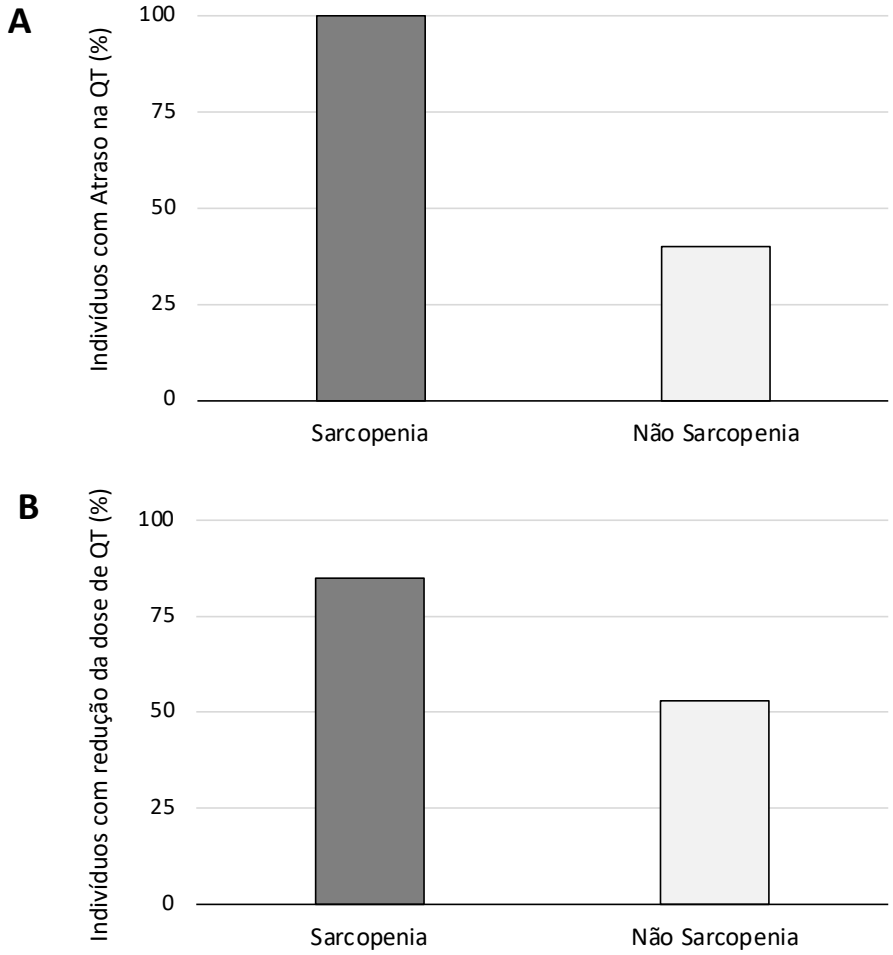



**Figura 2:** Comparação da percentagem de indivíduos que sofreram atraso no tratamento (A) ou que tiveram redução da dose de QT (B), em função do desenvolvimento de sarcopenia pós-QT.

**Impacto da quimioterapia na aptidão física**

Na Figura 3 apresentamos as alterações nos parâmetros antropométricos e na aptidão física basal e pós-QT nos indivíduos com sarcopenia pós-QT. Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas para nenhum dos parâmetros avaliados.

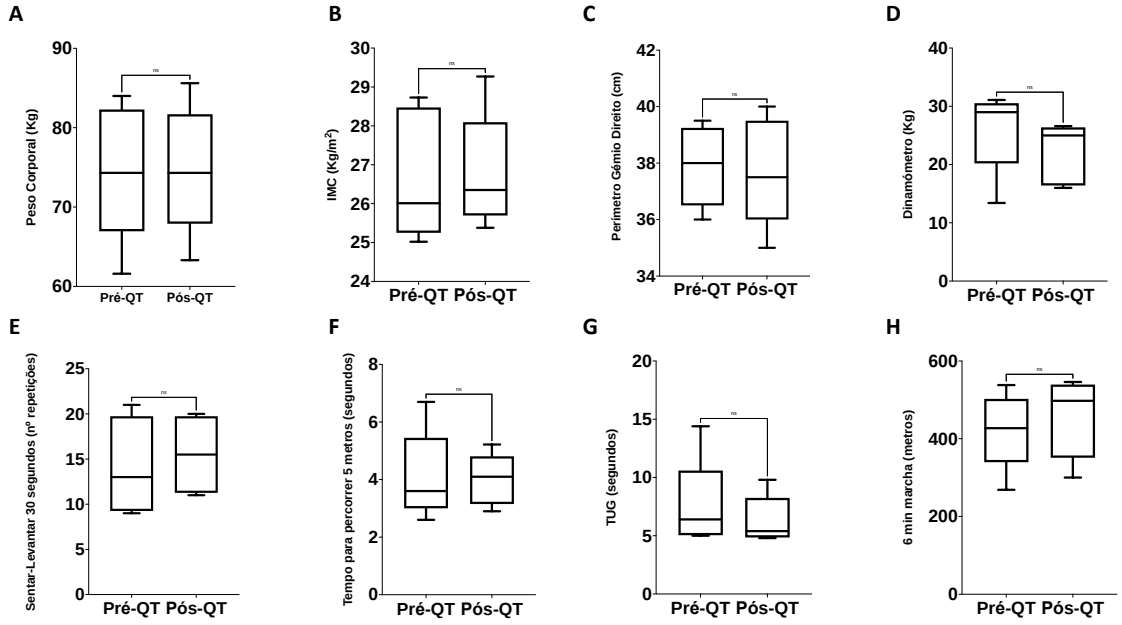



**Figura 3:** Comparação da aptidão física basal e pós-QT nos indivíduos que desenvolveram provável sarcopenia pós-QT.

Na Figura 4 apresentamos as alterações nos parâmetros antropométricos e na aptidão física pós-QT em função do desenvolvimento de sarcopenia. Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas para nenhum dos parâmetros avaliados.

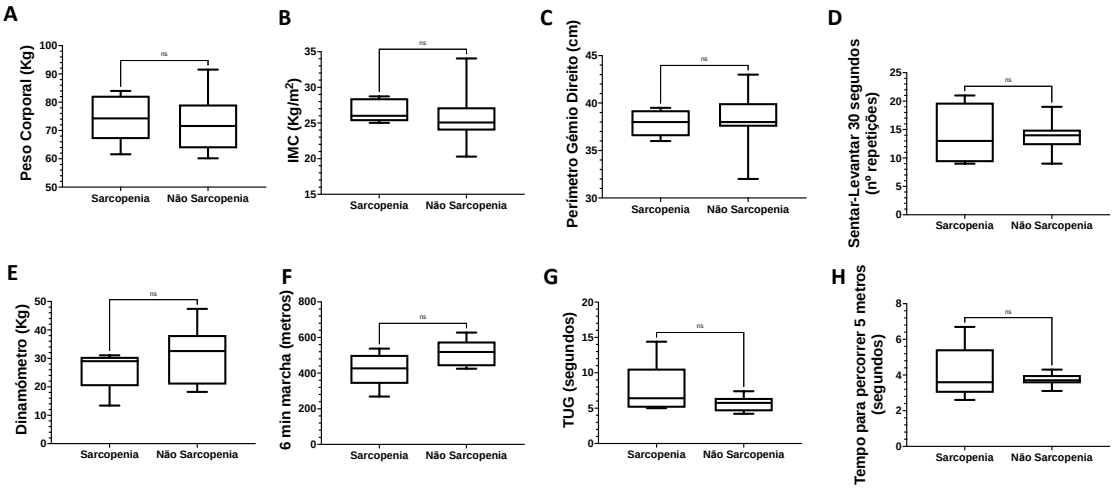



**Figura 4:** Comparação da aptidão física basal em função do desenvolvimento de sarcopenia pós-QT

Na Figura 5 apresentamos as alterações nos parâmetros antropométricos e na aptidão física pós-QT em função do desenvolvimento de sarcopenia pós-QT. Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas para nenhum dos parâmetros avaliados.

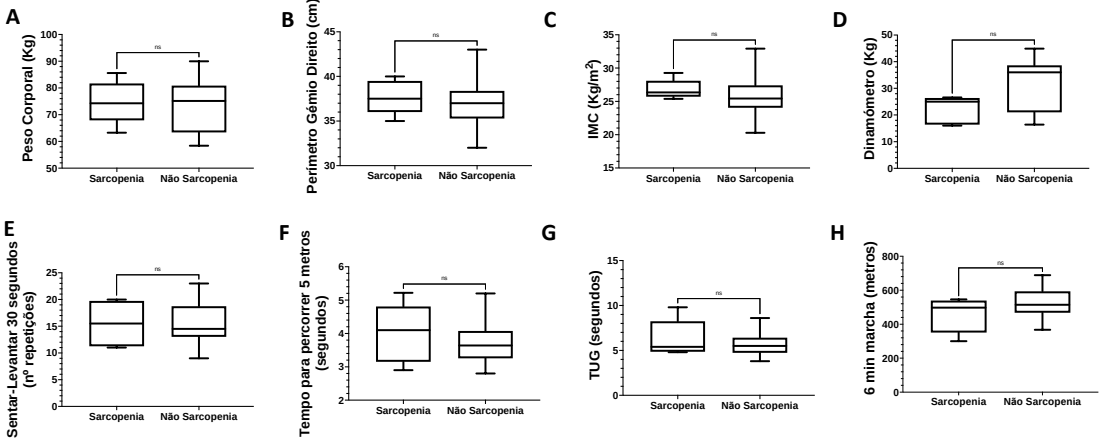



**Figura 5:** Comparação da aptidão física pós-QT em função do desenvolvimento de sarcopenia pós-QT

**Impacto da sarcopenia no nível de atividade física**

Na tabela 3, apresentamos a descrição do nível de atividade física em função do desenvolvimento de sarcopenia pós-QT, onde se pode verificar que o número de participantes com nível de atividade física moderado ou elevado antes e após a QT é maior no grupo que não desenvolveu provável sarcopenia.

**Tabela 3:** Comparação do nível de atividade física em função do desenvolvimento de sarcopenia pós-QT.

| | Sarcopenia | | Não sarcopenia | |
|---|---|---|---|---|
| **Nível de Atividade Física** | Antes | Após | Antes | Após |
| Baixo, n | 2 | 1 | 2 | 2 |
| Moderado, n | 1 | 3 | 2 | 8 |
| Elevado, n | 1 | 0 | 12 | 6 |
| Omisso, n | 1 | 1 | 0 | 0 |

## DISCUSSÃO

O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito da quimioterapia neoadjuvante no desenvolvimento e/ou agravamento da pré sarcopenia e/ou sarcopenia nos pacientes oncológicos com adenocarcinoma do estômago e comparar a aptidão física e atividade física entre aqueles doentes que desenvolveram sarcopenia e aqueles que não desenvolveram sarcopenia pós-QT. Os nossos resultados sugerem que a quimioterapia neoadjuvante aumenta a incidência da provável sarcopenia e que isso parece aumentar o risco de atraso do ciclo ou redução de dose de QT. Não encontramos diferenças na aptidão física pós-QT em indivíduos com provável sarcopenia, comparativamente aos seus valores pré-QT, nem quando comparados, nos diferentes momentos, com aqueles que não desenvolveram provável sarcopenia.

O nosso estudo mostra que a incidência de provável sarcopenia, avaliada pelo dinamómetro com o ponto de corte da EWGSOP2 [39], aumentou de 5% no período pré-QT para cerca de 23% após a QT neoadjuvante. Em doentes com cancro do esófago submetidos a quimioterapia neoadjuvante verificou-se um aumento de 29,5% (antes do tratamento) para 63,9% durante o tratamento [26]. Num outro estudo em doentes com cancro esofagogástrico, verificou-se um incremento de 57% pré-QT para 79% pós-QT [40]. Ainda em doentes com cancro esofagogástrico submetidos a quimio-radioterapia neoadjuvante, verificou-se um aumento de 7% para 18,5% após o tratamento [41]. Assim, a magnitude de incremento da incidência de sarcopenia após a QT observada no nosso estudo está de acordo com a literatura. De ressaltar que a maioria dos doentes que necessitaram de reduzir as doses de QT ou atrasar pelo menos 1 ciclo de QT forma doentes que desenvolveram provável sarcopenia. Em seu estudo Koch et al [42] observou que pacientes com sarcopenia pré-terapêutica também interromperam a quimioterapia mais cedo e, consequentemente, receberam doses mais baixas de terapia, significando que pode haver uma influência na diminuição da eficácia do tratamento, atenuando o tempo até a cirurgia, podendo talvez limitar até mesmo o tempo de cura. Tan et al [25] também mostraram em uma coorte de 89 pacientes com câncer esôfago-gástrico que a sarcopenia foi um fator preditivo para toxicidade limitante da dose (DLT). Assim, os nossos

dados corroboram as observações feitas por outros investigadores de que a QT neoadjuvante aumenta a incidência de sarcopenia e que isso está associado a alterações no plano terapêutico por menor tolerância à QT [26]. Vale ainda destacar que na maioria dos estudos realizados até à data sobre esta temática, utilizaram a quantidade de massa muscular avaliada por CT para identificar a sarcopenia. Na prática clínica, nem sempre é viável realizar esse tipo de avaliações, principalmente num contexto de monitorização continua durante o tratamento (diagnóstico, pós-QT e pré cirúrgico, e pós cirúrgico). Assim, a avaliação pelo dinamómetro poderá ser uma alternativa, sendo prática, fácil e rápida de executar e, como verificamos no nosso estudo, sendo capaz de identificar os doentes que menos toleram a QT.

Embora vários estudos observacionais tenham descrito a perda da aptidão cardiopulmonar durante a quimioterapia (radioterapia) pré-operatória [41], o impacto em outros domínios da função física não foi sistematicamente estudado. No nosso estudo, não verificamos diferenças significativas em nenhum dos domínios da aptidão física nos doentes que desenvolveram provável sarcopenia, comparativamente aos seus valores basais ou comparativamente aos indivíduos não sarcopénicos. Acreditamos que isto se deve em parte ao tempo verificado entre a última QT e a avaliação pós-QT (que foi longo e provavelmente permitiu alguma recuperação), bem como ao número reduzido de participantes. No entanto, os nossos dados vão ao encontro de um estudo que mostrou manutenção de alguns domínios da aptidão física (ex: distância percorrida no teste de 6 min marcha) após quimio-radioterapia neoadjuvante em doentes sarcopenicos com cancro esofagogástrico [41]. Já em doentes com cancro coloretal localmente avançado submetidos a quimio-radioterapia neoadjuvante, verificou-se uma redução significava da capacidade aeróbia, mas não da força (avaliada pelo dinamômetro) nem da performance no TUG [43]. Quanto à atividade física reportada, a nossa análise fica muito limitada pelo número reduzido de participantes e de indivíduos que desenvolveram provável sarcopenia, embora estejam descritos manutenção dos níveis de atividade física durante o tratamento [44]. Isto poderá obviamente variar em função de vários fatores, nomeadamente do tipo de cancro e toxicidade associada ao regime terapêutico utilizado, bem como pelos instrumentos

utilizados, uma vez que se sabe que a atividade física reportada é geralmente sobrestimada [45].

Para fazer face às possíveis implicações da sarcopenia no prognostico do doente, os programas de pré-habilitação multimodal (incluindo tratamento nutricional, psicológico e programa de exercícios físico) poderão trazer enormes benefícios no decorrer do tratamento neoadjuvante da quimioterapia [46]. No nosso estudo não tivemos a possibilidade de aplicação de um programa de pré-habilitação, porém estudos sugerem que o exercício físico combinado a programas nutricionais e psicológicos no âmbito pré-operatório podem causar enormes impactos na diminuição do processo da sarcopenica no decorrer do tratamento neoadjuvante da quimioterapia. A evidência ainda é parca e concentrada maioritariamente no cancro coloretal ou esófago, mas para já suporta a segurança e eficácia destes programas, iniciando imediatamente após a decisão terapêutica e prolongando-se durante e após a QT, na manutenção da aptidão cardiovascular e força de preensão manual [47-50]. Estes programas multimodais de pré-habilitação podem ser aplicados tanto no âmbito hospitalar, em espaços comunitários ou até mesmo em casa. Com tudo, é necessário o acompanhamento de profissionais do desporto, psicólogos, nutricionistas e médicos [51].

## CONCLUSÕES

Os nossos resultados sugerem que a quimioterapia neoadjuvante aumenta a incidência da provável sarcopenia e que isso parece aumentar o risco de atraso do ciclo ou redução de dose de QT. Não encontramos diferenças na aptidão física pós-QT em indivíduos com provável sarcopenia, comparativamente aos seus valores pré-QT, nem quando comparados, nos diferentes momentos, com aqueles que não desenvolveram provável sarcopenia.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Vijg, J. and E. Le Bourg, *Aging and the Inevitable Limit to Human Life Span.* Gerontology, 2017. **63**(5): p. 432-434.
2. UN, D., *World population prospects: The 2012 revision.* UN Department of Economic and Social Affairs, 2013.
3. Olshansky, S.J. and B.A. Carnes, *Inconvenient Truths About Human Longevity.* The Journals of Gerontology: Series A, 2019. **74**(Supplement_1): p. S7-S12.
4. Wilmoth, J.R., *Demography of longevity: past, present, and future trends.* Experimental Gerontology, 2000. **35**(9): p. 1111-1129.
5. Chen, L.K., et al., *Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 Consensus Update on Sarcopenia Diagnosis and Treatment.* J Am Med Dir Assoc, 2020. **21**(3): p. 300-307 e2.
6. Zhang, X., et al., *The Biology of Aging and Cancer: Frailty, Inflammation, and Immunity.* Cancer J, 2017. **23**(4): p. 201-205.
7. Peixoto da Silva, S., et al., *Cancer cachexia and its pathophysiology: links with sarcopenia, anorexia and asthenia.* Journal of cachexia, sarcopenia and muscle, 2020. **11**(3): p. 619-635.
8. Tournadre, A., et al., *Sarcopenia.* Joint Bone Spine, 2019. **86**(3): p. 309-314.
9. Rosenberg, I.H., *Sarcopenia: Origins and Clinical Relevance.* The Journal of Nutrition, 1997. **127**(5): p. 990S-991S.
10. Cruz-Jentoft, A.J., et al., *Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis.* Age and Ageing, 2018. **48**(1): p. 16-31.
11. Cruz-Jentoft, A.J. and A.A. Sayer, *Sarcopenia.* Lancet, 2019. **393**(10191): p. 2636-2646.
12. Cruz-Jentoft, A.J., et al., *Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis.* Age Ageing, 2019. **48**(1): p. 16-31.
13. Thomas, D.R., *Loss of skeletal muscle mass in aging: examining the relationship of starvation, sarcopenia and cachexia.* Clin Nutr, 2007. **26**(4): p. 389-99.
14. Argiles, J.M., et al., *Cachexia and sarcopenia: mechanisms and potential targets for intervention.* Curr Opin Pharmacol, 2015. **22**: p. 100-6.
15. Evans, W.J., et al., *Cachexia: a new definition.* Clin Nutr, 2008. **27**(6): p. 793-9.
16. Mayhew, A.J., et al., *The prevalence of sarcopenia in community-dwelling older adults, an exploration of differences between studies and within definitions: a systematic review and meta-analyses.* Age Ageing, 2019. **48**(1): p. 48-56.
17. Cruz-Jentoft, A.J., et al., *Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS).* Age Ageing, 2014. **43**(6): p. 748-59.
18. Gielen, E., et al., *Endocrine determinants of incident sarcopenia in middle-aged and elderly European men.* J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2015. **6**(3): p. 242-52.

19. Yu, R., et al., *Incidence, reversibility, risk factors and the protective effect of high body mass index against sarcopenia in community-dwelling older Chinese adults.* Geriatr Gerontol Int, 2014. **14 Suppl 1**: p. 15-28.
20. Dodds, R.M., et al., *Prevalence and incidence of sarcopenia in the very old: findings from the Newcastle 85+ Study.* J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2017. **8**(2): p. 229-237.
21. Colloca, G., et al., *Muscoloskeletal aging, sarcopenia and cancer.* J Geriatr Oncol, 2019. **10**(3): p. 504-509.
22. Cruz-Jentoft, A.J., et al., *Understanding sarcopenia as a geriatric syndrome.* Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2010. **13**(1): p. 1-7.
23. Anjanappa, M., et al., *Sarcopenia in cancer: Risking more than muscle loss.* Tech Innov Patient Support Radiat Oncol, 2020. **16**: p. 50-57.
24. Staley, S.A., et al., *Sarcopenia as a predictor of survival and chemotoxicity in patients with epithelial ovarian cancer receiving platinum and taxane-based chemotherapy.* Gynecol Oncol, 2020. **156**(3): p. 695-700.
25. Tan, B.H., et al., *Sarcopenia is associated with toxicity in patients undergoing neo-adjuvant chemotherapy for oesophago-gastric cancer.* Eur J Surg Oncol, 2015. **41**(3): p. 333-8.
26. Panje, C.M., et al., *Skeletal muscle mass correlates with increased toxicity during neoadjuvant radiochemotherapy in locally advanced esophageal cancer: A SAKK 75/08 substudy.* Radiat Oncol, 2019. **14**(1): p. 166.
27. Palmela, C., et al., *Body Composition as a Prognostic Factor of Neoadjuvant Chemotherapy Toxicity and Outcome in Patients with Locally Advanced Gastric Cancer.* J Gastric Cancer, 2017. **17**(1): p. 74-87.
28. Wang, Y., et al., *Optimal Timing to Surgery After Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Gastric Cancer.* Front Oncol, 2020. **10**: p. 613988.
29. Vega, M.C., A. Laviano, and G.D. Pimentel, *Sarcopenia and chemotherapy-mediated toxicity.* Einstein (Sao Paulo), 2016. **14**(4): p. 580-584.
30. Onishi, S., et al., *Prognostic Impact of Sarcopenic Obesity after Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Surgery in Elderly Patients with Esophageal Squamous Cell Carcinoma.* J Clin Med, 2020. **9**(9).
31. Mardian, Y., et al., *"Sarcopenia and intramuscular fat deposition are associated with poor survival in Indonesian patients with hepatocellular carcinoma: a retrospective study".* BMC Gastroenterol, 2019. **19**(1): p. 229.
32. Joglekar, S., P.N. Nau, and J.J. Mezhir, *The impact of sarcopenia on survival and complications in surgical oncology: A review of the current literature--Author response.* J Surg Oncol, 2015. **112**(8): p. 910.
33. Kuwada, K., et al., *Sarcopenia and Comorbidity in Gastric Cancer Surgery as a Useful Combined Factor to Predict Eventual Death from Other Causes.* Ann Surg Oncol, 2018. **25**(5): p. 1160-1166.
34. Bozzetti, F., *Chemotherapy-Induced Sarcopenia.* Curr Treat Options Oncol, 2020. **21**(1): p. 7.
35. Bozzetti, F., *Forcing the vicious circle: sarcopenia increases toxicity, decreases response to chemotherapy and worsens with chemotherapy.* Ann Oncol, 2017. **28**(9): p. 2107-2118.

36. Phillips, M.E., et al., *Long-term changes in nutritional status and body composition in patients with malignant pancreatic disease - A systematic review.* Clin Nutr ESPEN, 2021. **44**: p. 85-95.
37. Langhammer, B. and J.K. Stanghelle, *The Senior Fitness Test.* J Physiother, 2015. **61**(3): p. 163.
38. Bauman, A., et al., *The International Prevalence Study on Physical Activity: results from 20 countries.* Int J Behav Nutr Phys Act, 2009. **6**: p. 21.
39. Cruz-Jentoft, A.J., et al., *Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis.* Age Ageing, 2019. **48**(4): p. 601.
40. Awad, S., et al., *Marked changes in body composition following neoadjuvant chemotherapy for oesophagogastric cancer.* Clin Nutr, 2012. **31**(1): p. 74-7.
41. Jack, S., et al., *The effect of neoadjuvant chemotherapy on physical fitness and survival in patients undergoing oesophagogastric cancer surgery.* Eur J Surg Oncol, 2014. **40**(10): p. 1313-20.
42. Koch, C., et al., *Sarcopenia as a prognostic factor for survival in patients with locally advanced gastroesophageal adenocarcinoma.* PLoS One, 2019. **14**(10): p. e0223613.
43. Heldens, A.F.J.M., et al., *Physical Fitness and Skeletal Muscle Mass During Neoadjuvant Chemoradiotherapy in Patients with Locally Advanced Rectal Cancer: An Observational Study.* Rehabilitation Oncology, 2021. **39**(4): p. E73-E82.
44. Guinan, E.M., et al., *Sarcopenia during neoadjuvant therapy for oesophageal cancer: characterising the impact on muscle strength and physical performance.* Support Care Cancer, 2018. **26**(5): p. 1569-1576.
45. Ruiz-Casado, A., et al., *Validity of the Physical Activity Questionnaires IPAQ-SF and GPAQ for Cancer Survivors: Insights from a Spanish Cohort.* Int J Sports Med, 2016. **37**(12): p. 979-985.
46. Su, H., et al., *CT-assessed sarcopenia is a predictive factor for both long-term and short-term outcomes in gastrointestinal oncology patients: a systematic review and meta-analysis.* Cancer Imaging, 2019. **19**(1): p. 82.
47. Minnella, E.M., et al., *Effect of Exercise and Nutrition Prehabilitation on Functional Capacity in Esophagogastric Cancer Surgery: A Randomized Clinical Trial.* JAMA Surg, 2018. **153**(12): p. 1081-1089.
48. Xu, Y.J., et al., *A Walk-and-Eat Intervention Improves Outcomes for Patients With Esophageal Cancer Undergoing Neoadjuvant Chemoradiotherapy.* Oncologist, 2015. **20**(10): p. 1216-22.
49. Guinan, E.M., et al., *Effect of preoperative inspiratory muscle training on physical functioning following esophagectomy.* Dis Esophagus, 2019. **32**(2).
50. Valkenet, K., et al., *Feasibility of Exercise Training in Cancer Patients Scheduled for Elective Gastrointestinal Surgery.* Dig Surg, 2016. **33**(5): p. 439-47.
51. Waters, D.L., et al., *Advantages of dietary, exercise-related, and therapeutic interventions to prevent and treat sarcopenia in adult patients: an update.* Clin Interv Aging, 2010. **5**: p. 259-70.