





Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Cirugía

Programa de Doctorado: Cirugía y Ciencias Morfológicas

IMPACTO DE LA OBESIDAD SARCOPÉNICA EN
PACIENTES INTERVENIDOS DE CÁNCER GÁSTRICO
CON INTENCIÓN CURATIVA

Trabajo de Tesis Doctoral presentada por Víctor Rodrigues Gonçalves para
obtener el grado de Doctor (PhD) por la Universidad Autónoma de Barcelona

Directores:

Dr. Manel Armengol Carrasco

Dr. Nivardo Rodríguez Conde

Tutor:

Dr. Manel Armengol Carrasco

Barcelona, 2022

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Manel Armengol Carrasco, tutor y director de la tesis, por su confianza, estímulo y apoyo en la elaboración de esta tesis doctoral.

Al Dr. Nivardo Rodríguez Conde por haber aceptado ser co-director de esta tesis y por su apoyo en la realización del estudio.

A los Doctores Jordi Pradell, Sandra Castro y Amaia Gantxegi, integrantes de la Unidad de Cirugía Esofagogástrica del Hospital Universitario Vall d'Hebron por su colaboración y soporte para poder realizar este estudio. Sin su aportación esta tesis no hubiera sido posible.

Al Dr. Richard Mast y José Rodríguez del Servicio de Radiología del Hospital Universitario Vall d'Hebron por su implicación y constancia para el análisis de las imágenes radiológicas. Su aportación ha sido imprescindible para realizar este estudio.

A los Drs. Filippo Landi y Xavier Vidal, por sus enseñanzas, dedicación y paciencia para realizar el presente trabajo.

Al Dr. Manuel López Cano, por su confianza, estímulo y consejos en la realización de esta tesis doctoral, y por ser un ejemplo para los cirujanos más jóvenes como investigador y persona. También quiero agradecer a mis compañeros de la Unidad de Cirugía de Pared Abdominal: Mireia Verdaguer, Silvina Bergamini y Pilar Martínez por el apoyo durante todo el proceso de realización de esta tesis.

También quisiera agradecer a todos mis compañeros cirujanos y residentes del servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Vall d'Hebron por las enseñanzas y el soporte que me han dado durante todos estos años.

Finalmente, agradecer a mi familia. A mis padres, Lucía e Izildo, por su amor infinito y apoyo incondicional. A mis hermanos, por ser siempre un ejemplo para mí y apoyarme en todo momento. No hay distancia que impida sentir todo su cariño.

ABREVIATURAS

ADN	Ácido desoxirribonucleico
AGV	Área de grasa visceral
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
AME	Área de músculo esquelético
BIA	Análisis de impedancia bioeléctrica
CCI	Comprehensive complication index
CGHD	Cáncer gástrico hereditario difuso
DE	Desviación estándar
DEXA	Absorciometría dual de energía de rayos X
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
ESPEN	<i>European Society for Clinical Nutrition and Metabolism</i>
EWGCOP	<i>European Working Group on Sarcopenia in Older People</i>
GIST	Tumores gastrointestinales del estroma
HR	Hazard ratio
HU	Unidades Hounsfield
IC	Intervalo de confianza
IMC	Índice de masa corporal
IME	Índice de músculo esquelético
JGCA	<i>Japanese Cancer Gastric Association</i>
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NN	No obesos no sarcopénicos

NS	No obesos sarcopénicos
OMS	Organización Mundial de la Salud
ON	Obesos no sarcopénicos
OS	Obesidad sarcopénica
RM	Resonancia magnética
SG	Supervivencia global
SLE	Supervivencia libre de enfermedad
TC	Tomografía computarizada
TNM	<i>Tumor, Node, Metastases</i>
UICC	<i>International Union for Cancer Control</i>

RESUM

Introducció: El valor pronòstic de l'obesitat sarcopènica en la cirurgia del càncer gàstric continua sent debatut. El nostre objectiu és avaluar l'impacte en els resultats de la composició corporal i l'obesitat sarcopènica després de la gastrectomia per al càncer gàstric.

Pacients i mètodes: Es va realitzar una revisió retrospectiva de la base de dades mantinguda de manera prospectiva de pacients sotmesos a gastrectomia per càncer gàstric del 2010 al 2017. La massa muscular esquelètica i el teixit adipós visceral es van avaluar mitjançant tomografia computada preoperatòria per definir la sarcopènia i l'obesitat. Els pacients es van classificar en grups de composició corporal segons la presència o absència de sarcopènia i obesitat. Els factors pronòstics de supervivència es van avaluar mitjançant l'anàlisi de Cox multivariant.

Resultats: Dels 198 pacients sotmesos a gastrectomia per càncer gàstric, 90 (45,4%) pacients eren sarcopènics, 130 (67,7%) obesos i en la subclassificació per a categories de composició corporal: 33 (17%) no obesitat no sarcopènica, 75 (38%) no sarcopènica. obesitat, 35 (17%) no obesitat sarcopènica i 55 (28%) obesitat sarcopènica. Cap categoria de composició corporal va ser un predictor de complicacions postoperatòries i pitjors resultats de supervivència global i sense malaltia. L'anàlisi multivariable va identificar la classificació ASA III, la pèrdua de pes preoperatòria > 10%, la reintervenció quirúrgica postoperatòria i l'estadi tumoral avançat com a factors pronòstics independents per a la supervivència global, i pacients de 75 anys o més, pèrdua de pes preoperatòria > 10%, la proporció elevada de neutròfils/limfòcits i estadi tumoral avançat com

a factors pronòstics independents per a la supervivència sense malaltia. Conclusions: La sarcopènia, l'obesitat i l'obesitat sarcopènica no es van associar amb pitjors resultats després de la cirurgia de càncer gàstric.

RESUMEN

Introducción: El valor pronóstico de la obesidad sarcopénica en la cirugía del cáncer gástrico sigue siendo objeto de debate. Nuestro objetivo fue evaluar el impacto en los resultados de la composición corporal y la obesidad sarcopénica después de la gastrectomía por cáncer gástrico.

Pacientes y métodos: Se realizó una revisión retrospectiva de la base de datos mantenida prospectivamente de pacientes sometidos a gastrectomía por cáncer gástrico de 2010 a 2017. La masa muscular esquelética y el tejido adiposo visceral se evaluaron mediante tomografía computarizada preoperatoria para definir sarcopenia y obesidad. Los pacientes fueron clasificados en grupos de composición corporal según la presencia o ausencia de sarcopenia y obesidad. Los factores pronósticos de supervivencia se evaluaron mediante análisis multivariado de Cox.

Resultados: De los 198 pacientes sometidos a gastrectomía por cáncer gástrico, 90 (45,4%) pacientes eran sarcopénicos, 130 (67,7%) obesos y en la subclasificación por categorías de composición corporal: 33 (17%) no sarcopénicos no obesos, 75 (38%) no sarcopénicos obesos, 35 (17%) sarcopénicos no obesos y 55 (28%) obesidad sarcopénica. Ninguna categoría de composición corporal fue predictora de complicaciones postoperatorias y peores resultados de supervivencia global y libre de enfermedad. El análisis multivariable

identificó la clasificación ASA III, la pérdida de peso preoperatoria > 10 %, la reintervención quirúrgica postoperatoria y el estadio tumoral avanzado como factores pronósticos independientes para la supervivencia global, y los pacientes de 75 años o más, la pérdida de peso preoperatoria > 10 %, los niveles elevados de la proporción neutrófilos/linfocitos y el estadio tumoral avanzado como factores pronósticos independientes para la supervivencia libre de enfermedad. Conclusiones: La sarcopenia, la obesidad y la obesidad sarcopénica no se asociaron con peores resultados después de la cirugía de cáncer gástrico.

ABSTRACT

Introduction: The prognostic value of sarcopenic obesity in gastric cancer surgery remains debated. We aimed to evaluate the impact on outcomes of body composition and sarcopenic obesity after gastrectomy for gastric cancer.

Patients and methods: A retrospective review of prospectively maintained database of patients undergoing gastrectomy for gastric cancer from 2010 to 2017 was performed. Skeletal muscle mass and visceral adipose tissue were evaluated by preoperative computed tomography to define sarcopenia and obesity. Patients were classified in body composition groups according to the presence or absence of sarcopenia and obesity. Prognostic factors for survival were assessed by multivariate Cox analysis.

Results: Of the 198 patients undergoing gastrectomy for gastric cancer, 90 (45.4%) patients were sarcopenic, 130 (67.7%) obese, and in the subclassification for body composition categories: 33 (17%) nonsarcopenic nonobesity, 75 (38%) non sarcopenic obesity, 35 (17%)

sarcopenic nonobesity, and 55 (28%) sarcopenic obesity. No category of body composition was a predictor of postoperative complications and worse overall and disease-free survival outcomes. Multivariable analysis identified ASA III classification, preoperative weight loss > 10%, postoperative surgical re-intervention, and advanced tumor stage as independent prognostic factors for overall survival, and patients aged 75 years or older, preoperative weight loss > 10%, elevated neutrophil-lymphocyte ratio, and advanced tumor stage as independent prognostic factors for disease-free survival.

Conclusions: Sarcopenia, obesity, and sarcopenic obesity were not associated with worse outcomes after gastric cancer surgery.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	16
1.1 EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER GÁSTRICO	16
1.1.1 INCIDENCIA	16
1.1.2 MORTALIDAD	16
1.1.3 HISTOLOGÍA	16
1.2 ETIOLOGÍA	18
1.2.1 FACTORES DE RIESGO	18
1.2.2 LESIONES PRECANCEROSAS	18
1.2.3 FACTORES GENÉTICOS	19
1.2.4 FACTORES MEDIOAMBIENTALES	20
1.3 DIAGNÓSTICO Y ESTUDIO DE EXTENSIÓN	21
1.3.1 CLÍNICA	21
1.3.2 ESTUDIOS DE EXTENSIÓN	22
1.3.3 ESTADIFICACIÓN PATOLÓGICA	23
1.4 PRONÓSTICO DEL CÁNCER GÁSTRICO	26
1.5 TRATAMIENTO DEL CÁNCER GÁSTRICO	26
1.5.1 RESECCIÓN ENDOSCÓPICA	26
1.5.2 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO	27
1.5.3 LINFADENECTOMÍA	31
1.5.4 TRATAMIENTO PEROPERATORIO	33
1.5.5 TRATAMIENTO ADYUVANTE	33
1.6 ALTERACIONES NUTRICIONALES EN LOS PACIENTES CON CÁNCER	35
1.6.1 DESNUTRICIÓN INDUCIDA POR CÁNCER	35
1.6.2 CAQUEXIA	35
1.6.3 SARCOPENIA	36
1.6.3.1 DEFINICIÓN Y CRITERIOS DIAGNÓSTICOS	37
1.6.3.2 SARCOPENIA Y CÁNCER	39
1.6.3.3 SARCOPENIA Y CÁNCER GÁSTRICO	42
1.6.4 OBESIDAD SARCOPÉNICA	43
1.6.4.1 DEFINICIÓN Y CRITERIOS DIAGNÓSTICOS	43

1.6.4.2	OBESIDAD SARCOPÉNICA Y CÁNCER	45
1.6.4.3	OBESIDAD SARCOPÉNICA Y CÁNCER GÁSTRICO....	47
2.	JUSTIFICACIÓN	52
3.	HIPOTESIS	56
4.	OBJETIVOS	60
5.	MATERIALES Y MÉTODOS	64
5.1	ESTUDIO CLÍNICO	64
5.1.1	POBLACIÓN A ESTUDIO	64
5.1.2	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	64
5.1.3	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	64
5.1.4	TÉCNICA QUIRÚRGICA Y QUIMIOTERAPIA PEROPERATORIA	64
5.1.5	SOPORTE NUTRICIONAL	65
5.1.6	COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS	66
5.1.7	SUPERVIVENCIA GLOBAL Y LIBRE DE ENFERMEDAD	66
5.1.8	ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO	67
5.1.9	SEGUIMIENTO	67
5.2	ESTUDIO DE COMPOSICIÓN CORPORAL POR IMÁGENES	67
5.3	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	68
6.	RESULTADOS	72
6.1	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES	72
6.2	CARACTERÍSTICAS DE LA INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA	77
6.3	COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS	80
6.4	ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO	82
6.5	TRATAMIENTO ADYUVANTE Y NEOADYUVANTE	85
6.6	SUPERVIVENCIA SEGÚN COMPOSICIÓN CORPORAL	86
6.7	FACTORES DE RIESGO DE MAL PRONÓSTICO A LARGO PLAZO.	88
7.	DISCUSIÓN.....	96
8.	BIBLIOGRAFÍA	106
9.	ANEXO	134

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Epidemiología del cáncer gástrico

1.1.1 Incidencia

El cáncer gástrico es uno de los tumores más frecuentes a nivel mundial. En el año 2020 se diagnosticaron más un millón de nuevos casos (1.089.103 casos en todo el mundo, un 5,6% del total), hecho que lo sitúa como quinto cáncer más común¹. Existen grandes diferencias geográficas en la incidencia de cáncer gástrico. Las mayores tasas de incidencia tienen lugar en Asia Oriental, seguido de algunas regiones de Suramérica y Europa Oriental, mientras que en Norteamérica y el Norte de Europa las tasas son generalmente bajas¹. En España, la incidencia en el año 2020 fue de 6.981 casos, un 2,5% del total, siendo el décimo cáncer más frecuente².

1.1.2 Mortalidad

El cáncer gástrico fue responsable de 769.000 muertes en el año 2020, siendo la cuarta causa de mortalidad global por cáncer en ambos sexos¹. Las zonas con mayor tasa de mortalidad estimada son Asia Oriental y Central, así como también Suramérica, las mismas regiones con alta incidencia¹. En España, la tasa de mortalidad ha disminuido en las últimas décadas, siendo actualmente de 4,7%.²

1.1.3 Histología

El 90% de los tumores malignos de estómago son adenocarcinomas, mientras que el otro 10% los constituyen linfomas, tumores neuroendocrinos y tumores gastrointestinales del estroma (GIST)³. Aunque existen múltiples clasificaciones para el adenocarcinoma gástrico, las dos más aceptadas son la clasificación de Lauren (1965)⁴ y la de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (2010)⁵.

- **Clasificación de Lauren**

La clasificación histológica del adenocarcinoma gástrico se ha regido por los criterios de Lauren durante muchos años. Esta clasificación distingue dos subtipos

histológicos principales: el intestinal (50% de los casos) y el difuso (32%), además del indeterminado como variante poco frecuente (18%).

El adenocarcinoma de tipo intestinal se caracteriza por formar estructuras glandulares de diferente grado de diferenciación, ocasionalmente pobremente diferenciadas en el borde de avance del tumor. Aparecen de manera más habitual en el seno de mucosas con metaplasia intestinal. Su diseminación suele ser por vía hematógica, siendo las metástasis hepáticas más frecuentes. Se presentan con mayor frecuencia en ancianos y en hombres. Este subtipo histológico tiene un pronóstico más favorable que el difuso⁴.

El adenocarcinoma de tipo difuso está constituido por células neoplásicas pobremente cohesionadas que infiltran la pared gástrica de manera difusa, con escasa o nula formación de glándulas. A diferencia de las neoplasias de tipo intestinal, la tasa mitótica de estos tumores es menor y tienen menor componente de inflamación asociada. Tienen mayor grado de desmoplasia y suelen extenderse por la superficie peritoneal en forma de carcinomatosis. Se presentan más frecuentemente en pacientes jóvenes, en mujeres, y en familias con agregación de cáncer gástrico o con cáncer gástrico hereditario.

- **Clasificación de la OMS**

La OMS propone en el año 2010 una nueva clasificación que describe 4 subtipos principales: tubular, papilar, mucinoso, y pobremente cohesivo (células en anillo de sello), así como variantes infrecuentes⁵. En la mayoría de los tumores predomina uno de cuatro patrones principales, y el diagnóstico se realiza en base al patrón histológico predominante. En la actualidad estos fenotipos histológicos no orientan las decisiones terapéuticas. Sin embargo, la presencia de células en anillo de sello en la histología y/o el fenotipo difuso (o poco diferenciado) se han asociado clínicamente con resistencia al tratamiento y mal pronóstico⁶.

1.2 ETIOLOGÍA

1.2.1 Factores de riesgo

Los factores de riesgo para el cáncer gástrico incluyen la presencia de condiciones precursoras, factores genéticos y medioambientales.

1.2.2 Lesiones precursoras

Dentro de las lesiones precursoras se encuentran la gastritis crónica atrófica, la metaplasia intestinal, anemia perniciosa y los pólipos adenomatosos gástricos.

La gastritis crónica atrófica es una condición inflamatoria caracterizada por la pérdida de estructuras glandulares gástricas, las cuales son reemplazadas por tejido conectivo (atrofia no metaplásica) o por estructuras glandulares inapropiadas para su localización (atrofia metaplásica)⁷. La atrofia de la mucosa gástrica y la metaplasia intestinal confieren un alto riesgo de desarrollo de cáncer gástrico ya que constituyen el contexto en el que pueden desarrollarse displasia y adenocarcinoma gástrico de tipo intestinal^{8,9}. En muchos casos, el desarrollo del adenocarcinoma gástrico de tipo intestinal representa el paso final de una secuencia inflamación-metaplasia-displasia-carcinoma, también llamada cascada de Correa de carcinogénesis gástrica de múltiples etapas. De acuerdo con esto, el cáncer gástrico se desarrolla como consecuencia de una progresión gradual desde la mucosa gástrica normal a través de gastritis crónica no atrófica relacionada con *H. pylori*, gastritis atrófica y metaplasia intestinal, a displasia y carcinoma^{10,11}.

En cuanto a la anemia perniciosa se ha reportado que aquellas personas que la presentan tienen un 6,9% de posibilidades de desarrollar cáncer gástrico, esto constituye más de cinco veces el riesgo de la población general. La relación causal entre ambas enfermedades sigue sin conocerse. La gastritis crónica, causada por la infección por *H. pylori*, puede llevar al uso prolongado de inhibidores de la bomba de protones que disminuyen la absorción de vitamina B12 y, por lo tanto, causan anemia perniciosa. Por otra parte, las persona con anemia perniciosa y cáncer gástrico también comparten muchos factores de riesgo, como el consumo de alcohol y el tabaquismo¹².

Los pólipos adenomatosos gástricos aparecen habitualmente sobre una mucosa metaplásica y pueden ser planos o papilares. El carcinoma se desarrolla en 6-21% de los adenomas planos y en un 20-76% de los papilares y esta frecuencia se correlaciona con la severidad de la displasia¹³.

1.2.3 Factores genéticos

En la mayoría de los pacientes el cáncer gástrico aparece de forma esporádica, sin embargo, en un 10% de los casos existe un componente de agregación familiar. En las regiones donde la incidencia es baja, la mayoría de los casos familiares son debidos a mutaciones patógenas hereditarias que aumentan su riesgo desde el nacimiento^{14,15}. Sólo el 1-3% de los cánceres gástricos a nivel mundial son casos hereditarios, estos casos corresponden principalmente al cáncer gástrico hereditario difuso (CGHD) y el adenocarcinoma gástrico y poliposis proximal del estómago. Es importante la identificación de factores hereditarios entre los individuos con antecedentes familiares de cáncer gástrico para diagnosticar de forma precoz la enfermedad¹⁶.

El CGHD está causado principalmente por mutaciones hereditarias a nivel del gen de la E-cadherina, una proteína de adhesión celular. Esta mutación conduce a una predisposición autosómica dominante al cáncer gástrico que tiene una penetrancia de 70% aproximadamente. En los pacientes portadores de esta mutación la gastrectomía profiláctica es la única opción terapéutica y se ofrece incluso cuando los portadores son asintomáticos en vista de la alta penetrancia del CGHD, las limitaciones de la vigilancia endoscópica (que a menudo no detecta enfermedades microscópicas) y el mal pronóstico del CGHD en estadios avanzados^{17,18,19}.

El cáncer gástrico también puede desarrollarse en un contexto sindrómico, como por ejemplo asociado al síndrome de Lynch, Li Fraumeni y Peutz-Jeghers, al síndrome hereditario de cáncer de mama-ovario, a la poliposis adenomatosa familiar, o a la poliposis juvenil²⁰.

1.2.3 Factores medioambientales

La dieta es un factor etiológico conocido, especialmente para el adenocarcinoma tipo intestinal, en el que una ingesta adecuada de frutas y verduras parece disminuir el riesgo (el ácido ascórbico, los carotenoides, los folatos y los tocoferoles actuarían como antioxidantes)²¹. Algunos autores sostienen que la ingesta de sal se asocia con el riesgo de cáncer gástrico y sus lesiones precursoras^{22,23}, y este riesgo se incrementa en individuos con predisposición genética²⁴; sin embargo, otros autores refutan la importancia de la sal como factor de riesgo²⁵. Otros alimentos asociados con alto riesgo incluyen las carnes ahumadas, los vegetales encurtidos y las guindillas²⁶. En cuanto al alcohol y a la exposición ocupacional a las nitrosaminas y polvos inorgánicos, no se ha demostrado un claro efecto causal²⁶. Finalmente, hay que destacar el posible papel del calcio, la vitamina A y la vitamina C como factores protectores de la mucosa gástrica^{27,28}.

El hábito tabáquico es otro de los factores más importantes en la carcinogénesis del cáncer gástrico. El humo del tabaco contiene sustancias con potencial cancerígeno para el estómago como las N-nitrosaminas y los óxidos de nitrógeno, que a su vez pueden contribuir a la formación endógena de estos compuestos, y de radicales libres de elevado potencial oxidante²⁹. Los estudios de casos y controles indican que los fumadores de cigarrillos tienen un riesgo de 2 a 3 veces mayor de desarrollar un cáncer gástrico proximal²⁸.

La causa más frecuente de gastritis es la infección por *Helicobacter pylori*; su participación como agente causal ha sido demostrada en múltiples estudios por lo que la OMS la ha reconocido como factor carcinogénico de clase I desde 1994³⁰. El riesgo de infección varía con la edad, la ubicación geográfica y el origen étnico, pero en general del 15 al 20% de los pacientes infectados desarrollan úlceras gástricas, y menos del 1% desarrollan cáncer gástrico³¹. La infección crónica por *H. pylori*, y la consecuente inflamación crónica que esta genera, altera la homeostasis gástrica, induciendo patogénesis mediante la creación de radicales libres de oxígeno^{32,33} y nitrógeno³⁴, que actuarían dañando directamente el núcleo de las células y el ácido desoxirribonucleico (ADN) mitocondrial³⁵ y limitando la

barrera que crea la mucosa de forma natural³⁶. Por otra parte, la inflamación crónica también modularía la respuesta inflamatoria³⁷.

1.3 Diagnóstico y estudio de extensión del Cáncer Gástrico

1.3.1 Clínica

El cáncer gástrico no suele producir síntomas específicos cuando es superficial y potencialmente resecable quirúrgicamente, aunque hasta el 50% de los pacientes pueden tener molestias gastrointestinales inespecíficas como dispepsia³⁸. En los países Occidentales, incluso con evaluación endoscópica, el cáncer gástrico se encuentra sólo en 1 a 2% de los pacientes con dispepsia. La falta de síntomas patognomónicos tempranos a menudo retrasa el diagnóstico. En consecuencia, del 80 al 90% de los pacientes con cáncer gástrico presentan tumores localmente avanzados o metastásicos que tienen tasas bajas de resecabilidad²⁰. Los pacientes pueden presentar anorexia y pérdida de peso (95%), así como dolor abdominal inespecífico. Se pueden producir náuseas, vómitos y saciedad precoz con tumores voluminosos que obstruyen la luz gastrointestinal o lesiones infiltrativas que alteran la distensión del estómago³⁸. Los tumores ulcerados pueden causar hemorragia que se manifiesta como hematemesis, melena o hemorragias digestivas superiores masivas.

El examen físico del cáncer gástrico precoz generalmente no presenta alteraciones. Los pacientes con tumores avanzados pueden presentar una masa abdominal palpable, caquexia, obstrucción intestinal, ascitis, hepatomegalia y edema en extremidades inferiores^{38,39,40}. La diseminación peritoneal puede causar afectación de los ovarios (tumor de Krukenberg) o en el fondo de saco de Douglas (signo de Blumer) detectable en el tacto rectal⁴⁰. La enfermedad metastásica puede manifestarse como una adenopatía supraclavicular (ganglio de Virchow), adenopatía axilar izquierda (ganglio de Irish) o una adenopatía periumbilical (ganglio de la hermana María José)^{38,40}.

El screening o cribado masivo para la detección precoz del cáncer gástrico es coste-efectivo y se recomienda en regiones con alta incidencia como Japón y China, donde entre el 50 y 80% de las neoplasias malignas diagnosticadas son

cánceres gástricos precoces²⁰. Se recomienda la vigilancia endoscópica para los pacientes de alto riesgo (antecedentes de adenoma gástrico, poliposis adenomatosa familiar, síndrome de Peutz-Jeghers y enfermedad de Menetrier) cada 1 a 2 años²⁷. No se recomienda el screening masivo radiológico o endoscópico en zonas de baja incidencia²⁷.

1.3.2 Estudio de extensión

La endoscopia se utiliza rutinariamente para el diagnóstico inicial y estadificación del cáncer gástrico. Se considera el método de diagnóstico más sensible y específico en pacientes con sospecha de cáncer gástrico⁴¹. Permite la determinación del tamaño y morfología tumoral, así como su ubicación y la extensión de la afectación en la mucosa. Además, permite realizar la toma de biopsias, alcanzando una precisión diagnóstica que llega a ser superior al 95%⁴².

La ecoendoscopia es útil para determinar la extensión del tumor y la afectación ganglionar⁴³. Cuando se combina con la endoscopia y las modalidades radiológicas, la ecoendoscopia puede aumentar la estadificación del tumor al proporcionar información sobre la profundidad de la invasión tumoral y evaluar la extensión de la afectación ganglionar perigástrica⁴⁴.

La tomografía computarizada (TC) es la modalidad más utilizada para la estadificación del cáncer gástrico⁴⁵. La TC puede detectar metástasis hepáticas, adenopatías regionales y distantes y puede predecir la invasión directa de estructuras adyacentes. La sensibilidad de la TC para detectar tumores gástricos se ha estimado en un 88%⁴⁶, mientras que su capacidad para determinar con precisión la infiltración tumoral (T) fue del 58% y el estado ganglionar (N) del 25-86%^{46,47,48}. Por esto se propone una combinación de TC y ecoendoscopia para el estudio de extensión del cáncer gástrico.

La laparoscopia exploradora de estadificación es un método útil para diagnosticar diseminación peritoneal no evidenciada en las pruebas de imagen permitiendo estadificar correctamente la neoplasia y establecer la opción terapéutica más adecuada⁴⁹.

1.3.3 Estadificación patológica

Actualmente se utiliza la clasificación TNM (TNM, del inglés Tumor, Node, Metastases) con las modificaciones del año 2017 (octava edición), siguiendo las recomendaciones de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) y la Unión Internacional contra el Cáncer (UICC)⁵⁰. Según esta última edición se encuentran disponibles tres pautas de estadificación: estadio clínico (estadio c); estadio patológico (estadio p) que se determina tras la cirugía por CG localizado; y la clasificación patológica posterior a la terapia neoadyuvante (estadio yp), que se ha agregado como resultado del uso cada vez mayor de la terapia neoadyuvante previo a la cirugía. El estadio patológico T y N se determinan después de la resección quirúrgica, pero pM1 puede obtenerse mediante biopsia de sitios metastásicos o mediante citología peritoneal en la estadificación laparoscópica dando el diagnóstico de estadio patológico IV. La categoría N (N0-N3) está determinada por el número de ganglios linfáticos regionales metastásicos⁶. (Figuras 1 y 2)

TNM 8º Edición	Nivel de la afectación
Tx	Tumor primario no puede ser evaluado
T0	Sin evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ: tumor intraepitelial
T1a	Infiltración de la lámina propia o muscular de la mucosa
T1b	Infiltración de la submucosa
T2	Infiltración de la muscular propia
T3	Infiltración de la subserosa
T4a	Infiltración de la serosa perforada
T4b	Invasión de órganos adyacentes
Nx	Ganglios no pueden ser evaluados
N0	No existen ganglios regionales metastásicos
N1	Metástasis en 1-2 ganglios linfáticos regionales
N2	Metástasis en 3-6 ganglios linfáticos regionales
N3a	Metástasis en 7-15 ganglios linfáticos regionales
N3b	Metástasis en 16 o más ganglios linfáticos regionales
cM0	Sin metástasis a distancia
cM1	Metástasis a distancia
pM1	Metástasis a distancia confirmadas histológicamente

Figura 1. Estadaje TNM para el cáncer gástrico (8º Edición Guías AJCC/UICC).

Estadio tumoral	T	N	M
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio IA	T1	N0	M0
Estadio IB	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Estadio IIA	T1	N2	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Estadio IIB	T1	N3a	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4a	N0	M0
Estadio IIIA	T2	N3a	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N1	M0
	T4a	N2	M0
	T4b	N0	M0
Estadio IIIB	T1	N3b	M0
	T2	N3b	M0
	T3	N3a	M0
	T4a	N3a	M0
	T4b	N1	M0
	T4b	N2	M0
Estadio IIIC	T3	N3b	M0
	T4a	N3b	M0
	T4b	N3a	M0
	T4b	N3b	M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Figura 2. Estadio tumoral para el cáncer gástrico (8º edición guías AJCC/UICC)

1.4 Pronóstico

El pronóstico de los pacientes con cáncer gástrico depende principalmente de la extensión del tumor, recogida con la estadificación TNM del mismo⁵⁰. Otros factores pronósticos serían el grado histológico, edad, estado funcional del paciente al debut de la enfermedad y la pérdida de peso mayor de 10%⁵¹.

Las tasas de supervivencia a 5 años del cáncer gástrico resecado varían desde un 71% en el estadio IA, un 57% en el estadio IB, un 46% en el estadio IIA, un 33% en el estadio IIB, un 20% en el estadio IIIA, un 14% en el estadio IIIB, y menos del 10% en el estadio IIIC⁵².

La supervivencia a los 5 años de aquellos pacientes que debutan en estadios IV es inferior al 5%. Teniendo en cuenta que más del 80% de los pacientes diagnosticados de cáncer gástrico debutan con metástasis, se confirma el especial mal pronóstico de este tipo de tumores.

La mediana de supervivencia de aquellos pacientes tratados únicamente con paliación es de aproximadamente 3 meses⁵³. La realización de una primera línea de tratamiento con quimioterapia basada en agentes platinados y fluoropirimidinas consigue mejorar el pronóstico de estos pacientes, aumentando su supervivencia hasta aproximadamente los 10 meses^{54,55,56,57,58,59,60,61}. La reciente incorporación de segundas líneas de tratamiento onco-específico, así como de nuevas terapias dirigidas, ha mejorado la supervivencia de estos pacientes de forma discreta, en algunos meses más^{62,63,64,65,66,67,68}.

1.5 Tratamiento del Cáncer Gástrico

Las opciones de tratamiento del cáncer gástrico deben ser evaluadas con un abordaje multidisciplinar⁶.

1.5.1 Resección endoscópica

La resección endoscópica se puede lograr mediante resección endoscópica de la mucosa o disección endoscópica submucosa. La disección endoscópica submucosa puede resecar tumores más grandes, incluidos aquellos con ulceraciones, pero se necesita una elevada experiencia. Las indicaciones para

realizar la resección endoscópica en los tumores gástricos se basan en los criterios de profundidad tumoral, diámetro tumoral, grado histológico y componente ulcerativo⁶⁹. Según las guías japonesas de tratamiento del cáncer gástrico existen indicaciones absolutas y ampliadas para la resección endoscópica⁷⁰. Las indicaciones absolutas incluyen aquellos tumores adenocarcinoma de tipo diferenciado, no ulcerados, estadio clínico T1a y tumores menores de 2cms de tamaño. En las indicaciones ampliadas los tumores estadio clínico T1a se pueden reseccionar mediante disección endoscópica submucosa con cierta flexibilidad en los criterios en cuanto a tamaño, grado histológico y componente ulcerado. Se han reportado tasas de supervivencia global a los 5 años mayores a 92% utilizando estos criterios⁷⁰.

1.5.2 Tratamiento quirúrgico

- **Resección gástrica**

La resección quirúrgica completa continúa siendo el único tratamiento potencialmente curativo para el cáncer gástrico localizado⁷¹. La cirugía del cáncer gástrico con intención curativa consiste en la resección completa del tumor primario con márgenes libres y una linfadenectomía adecuada⁶. En general, se recomienda obtener unos márgenes de resección de 5 cms tanto proximal como distal, ya que se ha descrito un beneficio en la supervivencia en los pacientes con resecciones R0 en comparación con R1⁷². En este sentido, la evaluación preoperatoria de la extensión del tumor mediante TC o endoscopia juega un papel importante en la selección de la extensión de la resección y el método de reconstrucción. La Asociación Japonesa del Cáncer Gástrico (JGCA) recomienda un margen de 3cms en adenocarcinomas bien o moderadamente diferenciados y 5cms en aquellos poco diferenciados⁷³.

El tipo de resección gástrica depende del tamaño tumoral, localización e histología, pero generalmente se realizan gastrectomías subtotales o totales.

- **Tumores de tercio medio-distal.**

En tumores localizados en el tercio medio y distal del estómago los procedimientos de elección son la gastrectomía subtotal y distal. Dentro de las

opciones de reconstrucción están la anastomosis gastroduodenal Billroth I, anastomosis gastroyeyunal Billroth II y la reconstrucción en Y de Roux⁷⁴. Es importante señalar que el tipo de reconstrucción no afecta los resultados oncológicos. La reconstrucción Billroth I solo es posible cuando existe suficiente remanente gástrico para poder realizar una anastomosis libre de tensión con el duodeno. Tiene las ventajas de preservar la continuidad duodeno-yeyunal, por lo que es más fisiológica y afecta menos la capacidad de los pacientes de alimentarse de forma normal. Otra ventaja de este tipo de reconstrucción es que no existe el riesgo de fuga del muñón duodenal⁷⁵.

La reconstrucción tipo Billroth II se considera en general un procedimiento simple con una sola anastomosis, sin embargo, los pacientes pueden desarrollar estenosis y gastritis por reflujo alcalino limitando de forma importante su calidad de vida. Por último, la reconstrucción en Y de Roux se asocia a menor riesgo de gastritis por reflujo alcalino, aunque por otra parte estos pacientes pueden desarrollar dumping. Tanto las reconstrucciones Billroth II como en Y de Roux pueden presentar fuga del muñón duodenal la cual es una complicación con una elevada morbimortalidad⁷⁵. En general, la reconstrucción en Y de Roux se ha asociado a una mejor calidad de vida y menor tasa de complicaciones comparada con Billroth I y Billroth II⁷⁶.

- **Tumores proximales**

En los tumores del tercio proximal del estómago el procedimiento de elección en la gastrectomía total, en ella se reseca todo el órgano incluyendo el cardias y el píloro. Generalmente a este tipo de resección se asocia una anastomosis esófago-yeyunal en Y de Roux, con o sin reservorio yeyunal⁷⁴. La gastrectomía total tiene una tasa de complicaciones que pueden alcanzar hasta el 30%. Entre las complicaciones postoperatorias más frecuentes relacionadas con este tipo de resección se encuentran la fuga anastomótica, la estenosis y la fuga del muñón duodenal⁷⁷. Otras complicaciones asociadas a la gastrectomía total son los trastornos en la alimentación y nutricionales, que incluyen escasa tolerancia a grandes comidas, síndrome de dumping, diarrea, anemia por déficit de vitamina B12 o déficit de hierro, y osteoporosis por malabsorción de calcio y vitamina D.

Muchas de estas complicaciones tardías pueden tratarse con modificaciones de los hábitos nutricionales realizando comidas fraccionadas, hiperproteicas y bajas en carbohidratos, además de administrar suplementos de vitamina B12, hierro y calcio⁷⁴.

- **Resección multivisceral**

Los pacientes con tumores localmente avanzados (T4), en los que no exista evidencia de diseminación peritoneal ni metástasis a distancia, pueden continuar siendo candidatos a una resección curativa⁷⁸. En este grupo de pacientes se debe obtener una resección R0 con exéresis en bloque de los órganos invadidos. Estas resecciones multiviscerales se asocian a una elevada morbilidad y mortalidad, que puede alcanzar hasta un 90% y 15%, respectivamente. En cuanto a resultados oncológicos, se ha reportado una supervivencia global a los 5 años de 27% en aquellos pacientes en los que se alcanza una resección R0⁷⁸.

- **Cirugía mínimamente invasiva**

Desde que fue realizada la primera gastrectomía distal laparoscópica en 1994, el uso de los abordajes mínimamente invasivos en el tratamiento quirúrgico del cáncer gástrico se ha incrementado exponencialmente⁷⁹. Existen pocos estudios aleatorizados que evalúen el uso de técnicas laparoscópicas y/o robóticas, especialmente en enfermedad localmente avanzada; sin embargo, cada vez hay más evidencia que sugiere resultados equivalentes para las técnicas mínimamente invasivas en comparación con técnicas abiertas.

- **Gastrectomía laparoscópica**

La gastrectomía distal laparoscópica es una técnica aceptada para el cáncer gástrico precoz, sobre todo en grupos asiáticos. Actualmente existe evidencia que sugiere que los pacientes con estadio I intervenidos mediante esta técnica tienen menos complicaciones postoperatorias y una recuperación más rápida con respecto a los pacientes intervenidos con técnicas abiertas, presentado además resultados oncológicos equivalentes⁸⁰. En cuanto al papel de la gastrectomía distal laparoscópica en el cáncer gástrico avanzado, estudios recientes reportan menores tasas de morbilidad postoperatoria comparado con técnicas abiertas, sin

hallar diferencias entre los grupos en términos de mortalidad postoperatoria, número de ganglios resecados, recidiva tumoral y/o metástasis a distancia⁸¹. La evidencia sobre el papel de la gastrectomía total laparoscópica en el cáncer gástrico avanzado es más escasa, sin embargo, los datos disponibles sugieren resultados equiparables con la cirugía abierta en casos muy seleccionados⁸².

Aunque la cirugía laparoscópica en el cáncer gástrico se está incrementando a nivel mundial, continúa siendo un procedimiento técnicamente demandante. En estudios realizados en Japón, donde se evaluaba la seguridad de la cirugía laparoscópica con datos obtenidos de un registro nacional, hallaron que los pacientes intervenidos de gastrectomía distal laparoscópica tuvieron una mayor incidencia de fístula pancreática^{83,84}. En esta misma línea, se ha reportado una tasa significativamente mayor tanto de fuga anastomótica como de reintervenciones en la gastrectomía total laparoscópica frente a la abierta⁸⁵. Por todo lo anterior, en la mayoría de las regiones del mundo la gastrectomía abierta sigue siendo el abordaje de elección tanto en pacientes con afectación ganglionar extensa como en aquellos donde exista compromiso de órganos adyacentes con posibilidad de una gastrectomía total.

- **Cirugía robótica**

El uso de la cirugía robótica en el tratamiento del cáncer gástrico se está incrementando y, tal como en la cirugía laparoscópica, puede tener un papel en el cáncer gástrico precoz y en el localmente avanzado. Un metaanálisis reciente, donde se analizaron los datos de 40 estudios retrospectivos, sugiere que la gastrectomía robótica parece ser factible y segura, con mejores resultados postoperatorios y resultados oncológicos similares en comparación con la gastrectomía laparoscópica⁸⁶. En un ensayo clínico aleatorizado fase 3, que comparaba los resultados de la gastrectomía robótica vs laparoscópica en pacientes con cáncer gástrico estadios I-III, los autores reportaron un aumento significativo de la incidencia global de complicaciones postoperatorias grado II o mayor en el grupo intervenido por laparoscopia⁸⁷.

Varios estudios están en marcha con el objetivo de valorar la repercusión oncológica de la gastrectomía robótica a largo plazo en el cáncer gástrico y así poder validar la técnica robótica también para el cáncer gástrico avanzado.

1.5.3 Linfadenectomía

En el cáncer gástrico, la presencia de afectación metastásica de los ganglios linfáticos es uno de los factores pronósticos más importantes tras una resección curativa⁸⁸. En este sentido, se considera que la linfadenectomía tiene un triple valor, ya que disminuye la recidiva local, mejora el estadiaje de la enfermedad y mejora la supervivencia global^{89,90,91}.

El drenaje linfático del estómago está dividido en 16 estaciones según la JGCA⁹². Como se muestra en la figura 3, las estaciones de la 1 a la 6 son ganglios peri gástricos, las restantes 10 estaciones están localizadas cerca de los vasos sanguíneos mayores, el páncreas y para aórticos.

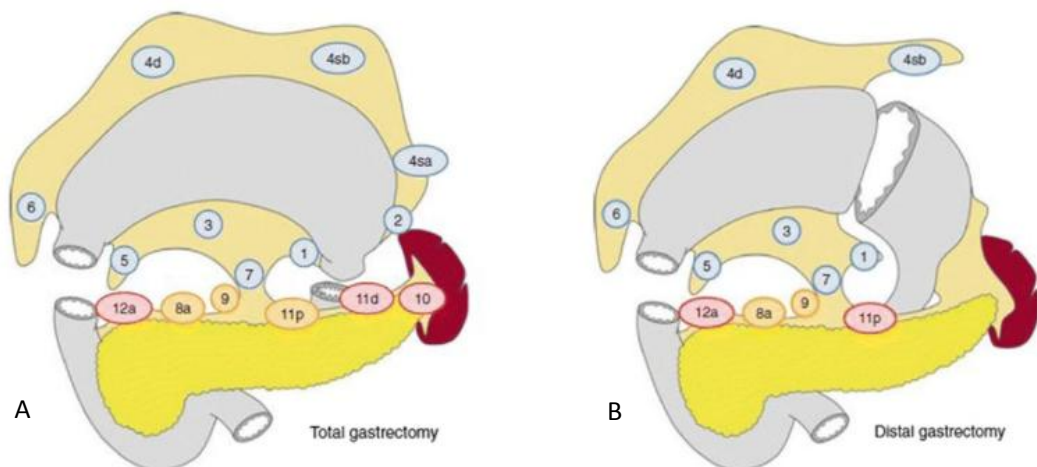


Figura 3. A. Linfadenectomía en caso de gastrectomía total. B. Linfadenectomía en caso de gastrectomía subtotal.

La extensión de la linfadenectomía depende de la resección quirúrgica realizada (Tabla 1). La linfadenectomía D1 implica la exéresis del epiplón mayor y los ganglios linfáticos peri gástricos. La linfadenectomía D2 implica una disección extendida resecando los ganglios linfáticos peri gástricos y las estaciones ganglionares ubicadas a lo largo de las arterias hepática, gástrica izquierda, tronco celíaco y esplénica, así como el hilio esplénico. La linfadenectomía D2

incluye pancreatometomía distal y esplenectomía para asegurar la exéresis de las estaciones ganglionares 10 y 11. En cuanto a la linfadenectomía D1+ se refiere a la disección de los ganglios linfáticos perigástricos, así como aquellos que se encuentran a lo largo de la arteria gástrica izquierda proximal, arteria hepática común y alrededor del tronco celíaco. También existe la linfadenectomía super extendida D3 con extirpación de los ganglios D2 más los ganglios dentro de las regiones porta hepatis y periaórticas⁷⁵.

Tabla 1. Linfadenectomía y grupos ganglionares.

Tipo de Gastrectomía	D0	D1	D1+	D2
Gastrectomía total	Linfadenectomía menor que D1	1-7	D1 + 8, 9 y 11p	D1 + 8, 9, 10, 11p, 11d, 12
Gastrectomía subtotal	Linfadenectomía menor que D1	1-7	D1 + 8, 9	D1 + 8, 9, 11p, 12

La extensión óptima de la disección linfática ha sido fuente de debate entre los cirujanos occidentales y orientales. Los cirujanos del hemisferio oriental realizan la linfadenectomía extendida D2 como practica estándar, con una morbilidad muy baja, mientras que en los países occidentales el papel de la linfadenectomía extendida sigue siendo controvertido⁹³. Casi todos los ensayos clínicos de cáncer gástrico realizados en países occidentales en los que el criterio de valoración principal fue la supervivencia global, no han demostrado un beneficio de la linfadenectomía extendida^{94,95,96}. Ciertos análisis de subgrupos y estudios de seguimiento a largo plazo sugieren un beneficio para la supervivencia específica de la enfermedad y la recidiva locorregional⁹⁷. Por otra parte, algunos estudios han sugerido menor morbilidad y mayor supervivencia con la linfadenectomía D2 si se evitan la pancreatometomía y la esplenectomía^{98,99,100,101}. Por esta razón, muchos cirujanos han adoptado la linfadenectomía D2 con preservación del páncreas y bazo.

Las guías actuales NCCN (National Comprehensive Cancer Network) para el manejo del cáncer gástrico recomiendan la gastrectomía con linfadenectomía D1

o D2 con preservación esplénica y pancreática en pacientes con cáncer gástrico resecable localizado, asegurando un mínimo de al menos 15 ganglios linfáticos extirpados¹⁰². No se recomiendan la pancreatectomía y esplenectomía profilácticas a menos que exista una afectación directa del tumor. En las guías también hacen énfasis en la importancia de intervenir estos pacientes en centros de alto volumen con cirujanos experimentados.

1.5.4 Tratamiento peroperatorio

El tratamiento peroperatorio ha mostrado claros beneficios en el cáncer gástrico localmente avanzado. En el estudio británico MAGIC se aleatorizaron 503 pacientes a recibir quimioterapia perioperatoria (epirubicina, cisplatino y 5-fluorouracilo) y cirugía, o cirugía solamente. El grupo experimental obtuvo una proporción de tumores pT1 y pT2 mayor (51.7% vs 36,8%), y una mejor supervivencia a los 5 años (36% vs 23%)¹⁰³. El estudio francés ACCORD07 en el que se incluyeron 224 pacientes y un esquema similar (cisplatino y 5-fluorouracilo), también demostró un beneficio en supervivencia para el grupo experimental (38% vs 24%)¹⁰⁴. Más recientemente se han reportado los resultados del estudio FLOT, que aleatorizaba a los pacientes a un esquema MAGIC clásico versus el esquema FLOT (con oxaliplatino en lugar de cisplatino, y con la adición de docetaxel). Se demuestra un beneficio del triplete, con una supervivencia a los 5 años que pasa de un 36% a un 45%, estadísticamente significativa¹⁰⁵. Por lo tanto, la quimioterapia peroperatoria se ha adoptado ampliamente como un estándar de atención en muchas partes de Europa. En las guías ESMO (European Society for Medical Oncology) recomiendan un esquema de quimioterapia peroperatoria con una combinación de platino/fluoropirimidina en los pacientes con estadio \geq IB⁷¹.

1.5.5 Tratamiento adyuvante

Las ventajas del tratamiento adyuvante tras resección gástrica y linfadenectomía han sido evaluadas en varios ensayos clínicos.

- **Quimio-radioterapia adyuvante**

En un estudio norteamericano donde se aleatorizaron 556 pacientes intervenidos de cáncer gástrico a recibir quimioterapia con 5-fluorouracilo y radioterapia versus observación. Se demostró una mejor supervivencia en el grupo experimental (35 versus 27 meses)¹⁰⁶. Aunque este esquema de tratamiento se considera actualmente la terapia estándar en Estados Unidos, en Europa no goza de gran aceptación. Esto es debido a que más de la mitad de los pacientes se les practicó una linfadenectomía inadecuada, hecho que probablemente beneficie el brazo experimental. Posteriormente se han realizado otros estudios que demuestran un escaso beneficio de la radioterapia adyuvante.

- **Quimioterapia adyuvante**

Varios ensayos clínicos han evaluado el impacto de la quimioterapia adyuvante tras una gastrectomía con linfadenectomía D2 en pacientes asiáticos, demostrando un beneficio en la supervivencia global en los pacientes tratados con quimioterapia adyuvante^{107,108}. En esta misma línea, en el año 2012 se publica el ensayo CLASSIC donde se incluyeron pacientes con cáncer gástrico a los que se les realizó una gastrectomía con linfadenectomía D2, siendo posteriormente aleatorizados en un brazo de tratamiento adyuvante con capecitabina-oxaliplatino y otro brazo de resección quirúrgica solamente, hallando una mejoría significativa de la supervivencia global y libre de enfermedad en los pacientes que recibieron tratamiento adyuvante¹⁰⁹.

Finalmente, en un metanálisis realizado por el grupo Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration (GASTRIC) donde se incluyeron 17 ensayos clínicos aleatorizados, el uso de quimioterapia adyuvante basada en 5-fluorouracilo se asoció con una mayor supervivencia global y libre de enfermedad en comparación con la cirugía como único tratamiento¹¹⁰. Sin embargo, dado que la quimioterapia adyuvante también es peor tolerada que la quimioterapia neoadyuvante, en Europa se prefiere un enfoque peroperatorio si es posible, de modo que más pacientes puedan beneficiarse del tratamiento sistémico incluso si el componente postoperatorio del tratamiento no se puede administrar⁷¹.

1.6 Alteraciones nutricionales y metabólicas en los pacientes con cáncer

Para abordar las alteraciones nutricionales relacionadas con el cáncer, la Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo (ESPEN) publicó recientemente una guía con las definiciones de desnutrición, caquexia, sarcopenia y obesidad sarcopénica.

1.6.1 Desnutrición inducida por cáncer

La desnutrición inducida por el cáncer se ha definido como una condición que resulta de la inflamación sistémica producida por la propia enfermedad¹¹¹. La respuesta inflamatoria provoca anorexia y degradación de los tejidos que, a su vez, pueden provocar una pérdida significativa de peso corporal, alteraciones de la composición corporal y deterioro de la función física¹¹¹. La desnutrición en pacientes con cáncer tiene una prevalencia que puede alcanzar más del 70%, observándose un mayor riesgo en aquellos pacientes con tumores malignos del tracto gastrointestinal, hígado, pulmón, cabeza y cuello^{112,113,114}.

Hasta en un 85% de los pacientes con cáncer gástrico se ha reportado la presencia de desnutrición lo que constituye una de las cifras más elevadas en poblaciones oncológicas. En el cáncer gástrico, la desnutrición puede ocurrir debido a un incremento en las demandas metabólicas, ingesta nutricional insuficiente o pérdida de nutrientes¹¹⁵. En estos pacientes, se ha demostrado que la desnutrición es un factor pronóstico independiente de complicaciones postoperatorias y mala respuesta a tratamientos oncológicos^{116,117}. La manifestación más frecuente de la desnutrición por cáncer es la caquexia¹¹⁵.

1.6.2 Caquexia

La caquexia se ha definido como un síndrome multifactorial caracterizado por pérdida continua de masa muscular esquelética, con o sin pérdida de masa grasa, que no puede ser completamente revertida con el soporte nutricional convencional y conduce a deterioro funcional¹¹⁸. Esta condición se ha considerado también un indicador de progresión tumoral en pacientes con cáncer¹¹⁹. Según el tipo de

neoplasia la prevalencia puede llegar al 80%¹²⁰ y en el caso del cáncer gástrico se ha descrito una incidencia que oscila del 65 al 85%¹²¹. Se ha reportado que los pacientes con cáncer gástrico y caquexia tienen mayor riesgo de muerte intrahospitalaria¹²². Además, en un estudio reciente se ha observado que la presencia de caquexia preoperatoria afecta negativamente y de forma significativa la supervivencia global de los pacientes intervenidos de cáncer gástrico¹²³.

1.6.3 Sarcopenia

Un aspecto clínico que va ganando cada vez más interés en el cribado o la evaluación nutricional es la pérdida de masa muscular esquelética. La masa del músculo esquelético desempeña un papel fundamental en el metabolismo de las proteínas de todo el cuerpo e influye en la calidad de vida de los pacientes con enfermedades crónicas¹²⁴. En este sentido, en el año 1989, Irwin Rosenberg propuso el término sarcopenia (del griego “sarx” o carne y “penia” o “pérdida”) para describir esta disminución de la masa muscular relacionada con la edad¹²⁵. Desde entonces esta definición ha evolucionado y actualmente se considera un trastorno del músculo esquelético generalizado y progresivo que implica la pérdida acelerada de masa y función muscular y que se reconoce cada vez más, como un problema no sólo relacionado con la edad, sino también con una variedad de condiciones como el cáncer¹²⁶. Sin embargo, durante décadas el término sarcopenia se utilizó para describir únicamente pérdida de masa muscular sin referencia a la función, y este concepto todavía se utiliza hoy en día en algunos estudios de investigación sobre el cáncer y otras enfermedades relacionadas con la sarcopenia¹²⁷. La definición más citada en la actualidad, especialmente en el campo de la geriatría, es la propuesta por el Grupo de Trabajo Europeo sobre Sarcopenia en Personas Mayores (EWGCOP) que define la sarcopenia como una pérdida de masa muscular combinada con pérdida de fuerza, funcionalidad o ambas¹²⁸. Este grupo de trabajo divide la sarcopenia en primaria y secundaria según sus causas. La sarcopenia primaria es aquella relacionada únicamente con el envejecimiento, mientras que se considera secundaria cuando hay una o varias causas evidentes como puede ser el sedentarismo, fracaso orgánico avanzado, cáncer u otras enfermedades¹²⁸. La sarcopenia puede desarrollarse en cualquier etapa de la progresión del cáncer y a

diferencia del paciente con caquexia que presenta pérdida de peso y un índice de masa corporal (IMC) disminuido, el paciente con sarcopenia puede tener un IMC normal o elevado¹²⁹.

1.6.3.1 Criterios diagnósticos de sarcopenia

Como se mencionó anteriormente, las primeras definiciones de sarcopenia se basaban en medidas de masa muscular sin tener en consideración la funcionalidad. Las definiciones más recientes han evolucionado para incluir adicionalmente medidas del rendimiento y fuerza muscular. Se han reportado diferentes maneras de medir estos parámetros, cuya idoneidad depende del contexto y la finalidad para el que se utilicen.

Determinación de la masa muscular

Existen varias técnicas disponibles para cuantificar la masa muscular tanto en el ámbito de la investigación como en la práctica clínica.

- **Técnicas de imagen corporal**

Se han utilizado tres técnicas de imagen para calcular la masa muscular: tomografía computarizada (TC), resonancia magnética (RM) y absorciometría radiológica de doble energía (DEXA)¹²⁸. Se considera que la TC y RM son métodos de diagnóstico por imagen muy precisos que pueden separar la grasa de otros tejidos blandos del organismo, lo que hace que sean métodos de referencia para calcular la masa muscular en el contexto de investigación. No obstante, ambos tienen un coste elevado y una disponibilidad limitada. También requieren un especialista para interpretar los resultados e implican exposición a la radiación¹³⁰. Por lo tanto, la TC y RM no se utilizan de forma rutinaria en la práctica clínica geriátrica. Sin embargo, dado que la sarcopenia es cada vez más relevante en los pacientes con cáncer, la TC se está convirtiendo en la técnica más utilizada en este campo¹³¹. Mediante TC, la masa muscular se puede determinar midiendo el área total de la sección transversal del psoas en el nivel de la columna lumbar L3^{132, 133,134,135,136} o el área total de los músculos abdominales en el nivel L3^{137,138,139,140}.

La DEXA es un método que puede resultar atractivo con fines de investigación para diferenciar los tejidos adiposo, mineral óseo y magro. Este método tiene la ventaja que expone al paciente a una cantidad mínima de radiación. Sin embargo, tiene el inconveniente de no ser un equipo portátil¹³⁰.

- **Análisis de bioimpedancia**

El análisis de bioimpedancia (BIA) es un método comúnmente utilizado para estimar el volumen de masa corporal magra y grasa. Tiene las ventajas de ser un dispositivo económico, fácil de usar y portátil. Estas características lo hacen muy útil tanto para pacientes ambulatorios como para pacientes hospitalizados. Los resultados del ABI se correlacionan bien con las predicciones de la RM¹⁴¹ y se han establecido valores de referencia independientes para hombres y mujeres, incluidos los adultos mayores^{142,143,144}. Esta prueba es barata, fácil de usar, reproducible y adecuada en pacientes ambulatorios y encamados.

- **Medidas antropométricas**

Se han descrito cálculos basados en las medidas antropométricas para estimar la masa muscular. Sin embargo, dado que tiene muy poca precisión no se recomiendan para el diagnóstico de sarcopenia¹⁴⁵.

Determinación de fuerza muscular

Existen menos técnicas validadas para medir la fuerza muscular. Aunque las extremidades inferiores se consideran más importantes para evaluar la discapacidad y el deterioro físico, se ha demostrado que la fuerza de prensión manual isométrica guarda una estrecha relación con la fuerza muscular de las extremidades inferiores, el momento de extensión de la rodilla y el área muscular transversal de la pantorrilla¹⁴⁶. Además, se ha demostrado una relación lineal entre la fuerza de prensión basal y la aparición de discapacidad en relación con las actividades cotidianas¹⁴⁷, por esto es el método más utilizado para medir la fuerza muscular en la actualidad. Otras técnicas menos empleadas para este fin son la flexo-extensión de la rodilla y el flujo espiratorio máximo.

Rendimiento físico

Para determinar el rendimiento físico el EWGCOP recomienda las siguientes técnicas:

- Batería breve de rendimiento físico: es una medida compuesta que evalúa el equilibrio, la velocidad de la marcha, la fuerza de las extremidades inferiores y la resistencia en una sola evaluación¹⁴⁸.
- Velocidad de la marcha: varios estudios demuestran el valor predictivo de la velocidad de la marcha habitual para episodios de salud adversos (limitación intensa de la movilidad y mortalidad)^{149,150,151}.
- Prueba de levantarse y andar: se trata de una medida dinámica en la que el paciente tiene que levantarse de una silla, caminar una distancia corta, darse la vuelta, regresar y sentarse de nuevo. Se observa la función de equilibrio y se puntúa como medición del rendimiento¹⁵².
- Test de capacidad de subir escaleras: se ha propuesto como un indicador de la potencia de las piernas y se utiliza principalmente en un contexto de investigación¹⁵³.

1.6.3.2 Sarcopenia y cáncer

Con frecuencia el cáncer se asocia con pérdida de peso y deterioro significativo de la masa muscular. Se ha descrito pérdida de masa muscular en la mayoría de los tipos de cáncer y en sus diferentes estadios¹⁵⁴. En esta población, la disminución de la masa muscular se ha asociado con progresión tumoral, mayor incidencia de toxicidad relacionada con la quimioterapia y estancia hospitalaria prolongada¹⁵⁵. Por todo lo anterior, la sarcopenia se ha ido reconociendo progresivamente como un área de interés de investigación en el ámbito de la oncología.

- **Prevalencia de sarcopenia en población oncológica**

Se ha reportado una alta prevalencia de sarcopenia en los pacientes con cáncer, que puede alcanzar hasta el 74% dependiendo del tipo de neoplasia y el criterio diagnóstico utilizado¹⁵⁶. En general, en los pacientes oncológicos la sarcopenia se asocia a poca tolerancia a los tratamientos, mayor morbilidad

postoperatoria y menor supervivencia global, con independencia del género, estadio tumoral y tipo de neoplasia¹⁵⁶. Dado que el cáncer afecta con mayor frecuencia a los adultos mayores, estos se enfrentan a la doble amenaza de la sarcopenia relacionada con la edad y la respuesta proinflamatoria del cáncer. Esto los hace particularmente vulnerables a los resultados adversos de estas dos enfermedades. Además, los tratamientos oncológicos como la quimioterapia sistémica, la radioterapia y la cirugía, pueden empeorar la pérdida de masa muscular a través de una variedad de mecanismos diferentes¹⁵⁷.

- **Definición de sarcopenia en población oncológica y criterios diagnósticos**

En oncología, las definiciones de sarcopenia empleadas con mayor frecuencia se han focalizado principalmente en la presencia de masa muscular baja, utilizando para su diagnóstico una variedad de técnicas de medición y puntos de corte¹⁵⁸. Esta discrepancia en la definición de sarcopenia entre la literatura relacionada con la geriatría y la oncología es debido a los diferentes puntos de vista y resultados que cada una tiene en consideración. La geriatría evalúa la sarcopenia desde la perspectiva del desarrollo de la discapacidad, mientras que la oncología está más enfocada en la asociación de la baja masa muscular con un aumento de la mortalidad y complicaciones de los tratamientos del cáncer¹⁵⁸.

Como se ha mencionado previamente, el diagnóstico de sarcopenia en la mayoría de los estudios en oncología está determinado por la pérdida de masa muscular. En este sentido, se considera que la RM y la TC son los métodos de imagen “gold estándar” para la cuantificación de la masa de músculo esquelético¹²⁸. En concreto la TC tiene especial utilidad al ser una prueba de imagen que se realiza con mucha frecuencia en el diagnóstico, estadificación y seguimiento de los pacientes con cáncer. Por esta razón las imágenes de la TC se han utilizado con mayor frecuencia para evaluar la masa de músculo esquelético y a través de estas obtener información pronóstica en población oncológica¹⁵⁷.

Se han definido diferentes metodologías para el análisis de la masa de músculo esquelético a través de imágenes obtenidas por TC^{132,137,139}. El método más

utilizado en la literatura es el que consiste en medir el área de músculo esquelético (AME) en una imagen de un corte de sección transversal a nivel de la tercera vértebra lumbar (L3). Posteriormente, el AME se normaliza por la altura del paciente obteniéndose el índice de músculo esquelético (IME). Finalmente, se define la presencia de sarcopenia según puntos de corte validados por sexo y tipo de población¹³⁷.

- **Impacto de la sarcopenia en pacientes oncológicos**

En varios estudios se ha demostrado que la sarcopenia incrementa la morbilidad postoperatoria, aumenta la toxicidad a la quimioterapia y empeora la supervivencia global en las diferentes poblaciones oncológicas^{159,160}.

En pacientes con sarcopenia preoperatoria intervenidos de cáncer colorrectal se ha observado un incremento de la morbilidad tras la cirugía, retraso en la recuperación y mayor estancia hospitalaria^{161,162}. En un metaanálisis reciente, con un total de 70 estudios incluidos con pacientes intervenidos de diferentes tumores gastrointestinales, hallaron que la sarcopenia preoperatoria fue un factor de riesgo independiente tanto para complicaciones totales como para complicaciones mayores¹⁵⁹.

En múltiples estudios se ha reportado que la sarcopenia incrementa la toxicidad de la quimioterapia independientemente del estadiaje, el tipo de cáncer y el tipo de quimioterapia sistémica^{137,163,164,165}. Este aumento de la toxicidad en pacientes con sarcopenia se ha atribuido a alteraciones en la distribución, el metabolismo y la depuración de los fármacos quimioterápicos¹⁶⁶. Además, es importante señalar que estos pacientes tienen una elevada fragilidad que los hace muy susceptibles a desarrollar eventos médicos agudos que incrementan la toxicidad relacionada con la quimioterapia¹⁶⁸.

La relación entre la sarcopenia y los resultados oncológicos ha sido evaluada ampliamente en la literatura^{154,156,168,169}. En una revisión sistemática y metaanálisis de 38 estudios donde se incluyeron 7843 pacientes con tumores sólidos, el 27,7% de los pacientes presentaba sarcopenia y se observó que esta se asociaba con una peor supervivencia global (HR: 1,44; IC 95%: 1,32-1,56), peor supervivencia específica del cáncer (HR: 1,93; IC 95%: 1,38-2,70) y peor

supervivencia libre de enfermedad (HR: 1,16; IC 95%: 1,00-1,30)¹⁵⁶. Este metaanálisis demostró que el impacto negativo de la sarcopenia en la supervivencia global fue similar tanto en enfermedad metastásica (HR: 1,37; IC 95%: 1,21-1,56) como en enfermedad localizada (HR: 1,54; IC 95%: 1,31-1,79), y esta asociación se observó en diferentes tipos de tumores primarios.

1.6.3.3 Sarcopenia y cáncer gástrico

La prevalencia de sarcopenia en los pacientes con cáncer gástrico se encuentra entre un 13 a 65%, siendo esta cifra de las más altas entre las neoplasias del tracto gastrointestinal¹⁷⁰. Se ha reportado que la sarcopenia es un factor de riesgo independiente de morbilidad postoperatoria en cáncer gástrico¹⁷¹. El Colegio Americano de Cirujanos ha señalado la importancia de incorporar tanto la sarcopenia como la fragilidad en la evaluación del riesgo preoperatorio en los pacientes ancianos con cáncer gástrico¹⁷². Esto se debe a la fuerte correlación que se ha observado entre estos dos factores y la mortalidad postoperatoria en cirugía gástrica¹⁷³. Se han planteado varias hipótesis para explicar esta correlación entre sarcopenia y morbilidad postoperatoria tras cirugía del cáncer gástrico. En primer lugar, la sarcopenia frecuentemente está relacionada con la desnutrición, lo que podría incrementar la tasa de complicaciones postquirúrgicas en estos pacientes¹⁷⁴. En segundo lugar, la pérdida de masa y función muscular disminuiría la capacidad física y la autonomía, dificultando la normal recuperación postoperatoria¹⁷⁵. En tercer lugar, la sarcopenia se ha asociado con una mayor tasa de infecciones postquirúrgicas, una hospitalización más prolongada y un mayor número de reingresos¹⁷⁶.

En cuanto a los resultados oncológicos, se ha demostrado que la sarcopenia tiene un impacto negativo tanto en la supervivencia global como libre de enfermedad en los pacientes con cáncer gástrico¹⁷⁷. En una revisión sistemática y metaanálisis reciente donde se incluyeron 13 estudios que evaluaban el papel pronóstico de la sarcopenia preoperatoria en cáncer gástrico, hallaron que esta se asociaba con un peor estadio tumoral (OR: 1,84; IC 95%: 1,53-2,22; $P < 0,01$), mayor riesgo de complicaciones postoperatorias graves (OR: 1,65; IC 95%: 1,09-2,50; $P = 0,02$) y una peor supervivencia global (HR: 1,70; IC 95%: 1,45-1,99;

$P < 0,01$)¹⁷⁸. Los autores sugieren que ambos factores, tanto el alto riesgo de presentar un peor estadio tumoral como el incremento de complicaciones postoperatorias, contribuyen a que estos pacientes tengan una peor supervivencia global. Además, la sarcopenia en pacientes con cáncer gástrico se ha asociado con un incremento en la toxicidad a los tratamientos oncológicos, tanto neoadyuvantes¹⁶³ como adyuvantes¹⁷⁷, lo que conduce a suspender de forma temprana la quimioterapia, reduciendo la eficacia de los fármacos contra el cáncer y empeorando el pronóstico oncológico.

1.6.4 Obesidad sarcopénica

En aquellos pacientes donde la sarcopenia se presenta de forma simultánea con obesidad, se presenta una condición conocida como obesidad sarcopénica (OS), la cual se define como la combinación de disminución de la masa muscular con aumento de la masa grasa¹³⁷. Tal como se ha mencionado anteriormente, tanto el envejecimiento como el cáncer se relacionan con una pérdida de masa muscular, mientras que la masa grasa puede permanecer constante o incluso aumentar, lo que posiblemente conduce a OS¹⁷⁹.

En los pacientes con OS se unen, tanto el impacto negativo de la sarcopenia como el de la obesidad. En este sentido, se ha reportado que la obesidad representa un factor de riesgo significativo para varias enfermedades como la diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, enfermedades cardiovasculares y varios tipos de cáncer^{180,181}. También existe evidencia que todas estas patologías empeoran su pronóstico con la presencia de masa muscular baja¹⁸².

1.6.4.1 Definición de OS y criterios diagnósticos

Para definir la OS se deben cumplir la combinación de criterios para sarcopenia y una medida determinada de adiposidad. Los criterios diagnósticos de sarcopenia fueron discutidos en capítulos previos por lo que a continuación se revisarán las definiciones de obesidad utilizadas en los estudios publicados sobre OS.

Se define obesidad como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud¹⁸³. En este sentido, los criterios diagnósticos

más frecuentemente utilizados en los estudios sobre OS, pueden abordar la obesidad como una medida de adiposidad general o visceral. Para la obesidad general, los índices que se suelen aplicar son el IMC y el porcentaje de grasa corporal (%GC), esta última determinada por DEXA o BIA. En cuanto a la obesidad visceral se ha utilizado para su determinación la masa grasa visceral determinada por TC.

- **Medidas de obesidad general**

El IMC es un índice simple de peso para la talla que permite clasificar el sobrepeso y la obesidad en adultos. Se determina por el peso de la persona en kilogramos dividido entre la altura en metros al cuadrado. De acuerdo con la OMS, se define como sobrepeso un IMC entre 25 y 30kg/m² y obesidad como un IMC ≥ 30 kg/m². Esta clasificación es una de las más utilizadas en la literatura para describir la OS en oncología^{137,139,184}. Sin embargo, algunos autores sugieren que el IMC no es una medida adecuada para la definición de OS, debido a que no toma en cuenta la composición corporal. Esto es especialmente importante en ancianos y en pacientes oncológicos, donde es frecuente un exceso de grasa corporal con disminución de masa muscular que puede resultar en un IMC dentro de la normalidad, conduciendo a un infra diagnóstico de OS en esta población¹⁸⁵.

Otra medida antropométrica utilizada para el diagnóstico de obesidad en los estudios de OS es el porcentaje de grasa corporal. Para su cálculo se utiliza la fórmula: [peso corporal (Kg) – masa corporal libre de grasa(kg)]/peso corporal (kg). La determinación de la masa corporal libre de grasa se estima realizando el siguiente cálculo: 0.30 x (área de superficie de músculo esquelético en L3 en cm²) + 6.06. Se define la obesidad en porcentajes de grasa corporal, siguiendo los valores de punto de corte en mujeres: >44,4% y >35,7% en hombres¹⁸⁶. Esta medida tiene la desventaja que no determina la distribución de la grasa corporal. Esto es relevante ya que la obesidad central o visceral se ha asociado con mayor morbilidad en comparación con el depósito de grasa periférica¹⁸⁷.

- **Medidas de obesidad visceral**

Los estudios más recientes sobre la influencia de la obesidad en el desarrollo del cáncer han relacionado al exceso de tejido adiposo visceral con un estado proinflamatorio que, además de favorecer la aparición del síndrome metabólico, sería el responsable de crear un entorno propicio para la formación de tumores¹⁸⁸. Por lo tanto, al investigar el impacto del exceso de adiposidad en las enfermedades oncológicas es muy importante contar con métodos confiables para discriminar entre el tejido graso subcutáneo y la grasa visceral. La TC y la RM se consideran el estándar de oro para la cuantificación de la grasa visceral¹⁸⁹. Por esta razón, en numerosos estudios sobre OS en oncología, el componente de obesidad se ha definido mediante la estimación del área de grasa visceral en imágenes de TC^{190,191,192}. Para establecer el diagnóstico de obesidad basado en el área de grasa visceral, se han establecido y validado diferentes metodologías y puntos de corte específicos según raza y sexo. Entre los métodos más utilizados se encuentra el propuesto por Doyle y colaboradores para población occidental¹⁹³. Este método consiste en determinar el área de tejido adiposo visceral en un corte transversal a nivel de L3. Finalmente, se define obesidad según puntos de corte específicos por sexo, los cuales son en mujeres: $>80,1 \text{ cm}^2$ y en hombres $>163,8 \text{ cm}^2$.

En otra metodología frecuentemente utilizada, sobre todo en población asiática, el área de grasa visceral se determina en un corte transversal a nivel del ombligo. El punto de corte utilizado para definir obesidad es el valor de área de grasa visceral (AGV) $\geq 100 \text{ cm}^2$ para ambos sexos¹⁹².

1.6.4.2 Obesidad Sarcopénica y cáncer

- **Prevalencia**

Existe una gran variabilidad entre las cifras de prevalencia reportadas en los diferentes estudios sobre OS en pacientes oncológicos. Estas cifras pueden variar desde el 1 al 29% en estudios donde se incluyeron pacientes de todas las categorías de IMC, hasta en un 15 al 36% en estudios con sólo pacientes obesos o con sobrepeso, respectivamente¹⁹⁴. Esta variabilidad se debe a los diferentes métodos y criterios utilizados para definir OS, así como también a la heterogeneidad en las características de los pacientes (tipos de cáncer, estadios,

origen étnico, etc.). A pesar de estas inconsistencias, parece claro que la prevalencia de OS se incrementa en enfermedad localmente avanzada o metastásica, y que la población asiática tiene una tasa más baja de OS, probablemente debido a que presentan menos obesidad comparado con la población occidental¹⁹⁵.

- **Impacto de la OS en pacientes oncológicos**

Algunos autores han revisado las implicaciones de la composición corporal en oncología reportando resultados clínicos negativos asociados a la OS¹⁹⁴. Sin embargo, el impacto de la OS en el cáncer aún no está claro en la literatura, debido al limitado número de estudios que han investigado su impacto en los diferentes tipos de cáncer. La mayor parte de la investigación se ha centrado en la influencia de la OS en los resultados postoperatorios y supervivencia a largo plazo.

Se ha demostrado que tanto la sarcopenia como la obesidad están estrechamente asociadas con la presencia de inflamación crónica, la cual afecta negativamente la respuesta metabólica frente a las cirugías mayores¹⁹⁶. Por lo tanto, los pacientes con OS podrían tener un mayor riesgo de presentar complicaciones postoperatorias.

Algunos estudios han evaluado la relación de la OS preoperatoria con morbilidad tras cirugía oncológica. En pacientes con OS intervenidos de metástasis hepáticas de cáncer colorrectal, Peng y colaboradores hallaron un mayor riesgo de complicaciones mayores y estancia hospitalaria prolongada comparado con aquellos que no presentaban OS¹⁹⁷. Por otra parte, Lodewick y colaboradores en un estudio donde se valoraba el impacto de la OS en los resultados tras resección hepática por varias causas, no hallaron una mayor tasa de complicaciones postoperatorias en pacientes con OS, pero si un mayor número de readmisiones¹⁹⁸.

En cáncer colorrectal, se han reportado más complicaciones quirúrgicas mayores en pacientes con OS ($p= 0,019$) y una mayor mortalidad a los 30 días ($p<0,001$)¹⁹⁹. En la cirugía del cáncer de páncreas se han descrito resultados similares, hallando un incremento tanto de la morbilidad²⁰⁰ como la mortalidad

postquirúrgica²⁰¹ en aquellos pacientes con una proporción de grasa visceral:músculo esquelético (equivalente a OS) mayor.

Se ha reportado en varios estudios que la OS es un importante factor pronóstico en la supervivencia de los pacientes con cáncer. Prado y colaboradores en el año 2008 estudiaron por primera vez la influencia de la OS en la supervivencia en tumores de pulmón y gastrointestinales con enfermedad localmente avanzada o metastásica. Los autores demostraron que la OS fue un factor predictor independiente de peor supervivencia. Los pacientes obesos con masa muscular normal sobrevivieron una media de 10 meses más que aquellos que se presentaron con OS (21,6 vs 11,3 meses, $p < 0,001$, respectivamente)¹³⁷.

En el cáncer de páncreas se ha investigado de forma más amplia el impacto de la OS en la supervivencia. En un estudio con 228 pacientes diagnosticados de cáncer de páncreas irresecable, aquellos que presentaban OS tuvieron una reducción significativa de la supervivencia ($p = 0,013$)¹⁸⁴. Mientras que en enfermedad resecable se reportaron resultados similares, identificando a la OS preoperatoria como factor de mal pronóstico en esta población oncológica^{202,203}. Ptsuka y colaboradores reportaron una peor supervivencia global a los 5 años en pacientes con cáncer de vejiga que presentaban OS¹³⁶. En cuanto al cáncer colorrectal, en un estudio donde se analizaron 1384 pacientes intervenidos con intención curativa, los autores identificaron una asociación negativa entre la OS y la supervivencia global²⁰⁴. Sin embargo, en un estudio con pacientes intervenidos de resecciones hepáticas por metástasis de cáncer colorrectal no se observaron peores resultados a largo plazo en aquellos pacientes con OS¹⁸⁶.

1.6.4.3 Obesidad sarcopénica y cáncer gástrico

La prevalencia de OS en los pacientes con CG se ha reportado entre un 6,1 al 41,7% en población asiática, siendo de las más altas en comparación con otras poblaciones oncológicas^{192,205,206}. En un estudio de cohortes realizado en Corea del Sur con 8356 pacientes a quienes se les realizaba una fibrogastroscoopia de cribaje en un centro de diagnóstico precoz, hallaron que tanto la sarcopenia, la diabetes mellitus y la OS se asociaron a la aparición de lesiones gástricas pre-

cancerosas, por lo que concluyeron que la OS podría ser un factor de riesgo para carcinogénesis gástrica²⁰⁶.

En cuanto al impacto de la OS en los resultados tras la cirugía del cáncer gástrico, se ha reportado que esta se asocia a un aumento en la morbilidad postoperatoria. Lou y colaboradores, en un estudio donde se incluyeron 206 pacientes intervenidos de cáncer gástrico con intención curativa y utilizando como criterio diagnóstico de obesidad un IMC $\geq 27,5$ kg/m². Hallaron que la OS se asociaba a un incremento del riesgo de complicaciones postoperatorias, mayores costos hospitalarios y readmisiones a los 30 días tras gastrectomía²⁰⁷. Resultados similares fueron informados por Nishigori y colaboradores en pacientes con OS utilizando el AGV ≥ 100 cm² como criterio de obesidad. Los autores hallaron un mayor riesgo de desarrollar infección del sitio quirúrgico en los pacientes con OS tras gastrectomía laparoscópica por cáncer gástrico¹⁹². En línea con estos resultados, Zhang y colaboradores hallaron un incremento del riesgo de complicaciones postoperatorias graves en pacientes intervenidos de cáncer gástrico con intención curativa²⁰⁵. Por otra parte, la OS parece afectar la tolerancia a la quimioterapia en los pacientes con cáncer gástrico. En una cohorte de pacientes diagnosticados de cáncer gástrico avanzado que recibieron quimioterapia, todos aquellos con OS (10%) terminaron el tratamiento de forma precoz debido a la toxicidad¹⁶⁴. En base a la limitada evidencia disponible, la OS parece ser un biomarcador predictor de complicaciones postoperatorias y peor supervivencia a larga plazo en pacientes con cáncer gástrico. Sin embargo, los estudios publicados sobre este tema provienen de países Asiáticos y aún no se ha investigado el impacto de la SO preoperatoria en los resultados de los pacientes sometidos a gastrectomía por cáncer gástrico en el mundo occidental.

2. JUSTIFICACIÓN

2. JUSTIFICACIÓN

La cirugía es el tratamiento más efectivo del cáncer gástrico localizado. Sin embargo, está asociada a una elevada tasa de complicaciones postoperatorias y recidiva oncológica. Además, entre pacientes con estadio tumoral y características demográficas similares la incidencia de complicaciones postoperatorias y la tasa de supervivencia es heterogénea. Por lo tanto, identificar factores pronósticos que permitan una estratificación precisa del riesgo preoperatorio tiene un gran interés en la cirugía del cáncer gástrico.

Se han descrito varios factores asociados con resultados negativos tras una cirugía por cáncer gástrico, entre ellos están la edad avanzada, las comorbilidades y las características histológicas del tumor. Sin embargo, la mayoría de esos factores son difíciles de optimizar previo a la intervención quirúrgica. Por esta razón, es necesario identificar factores modificables para mejorar la morbilidad y mortalidad de los pacientes que se intervienen por cáncer gástrico con intención curativa.

En este contexto la desnutrición es un problema muy importante en estos pacientes, no solo en estadios avanzados de la enfermedad sino también en fases iniciales. Además, los tratamientos oncológicos estándar en los países occidentales, como la quimioterapia neoadyuvante y la quimiorradioterapia, frecuentemente deterioran el estado nutricional de los pacientes. Por lo tanto, la desnutrición preoperatoria genera mucho interés y en varios estudios se han investigado parámetros para identificar a los pacientes en riesgo nutricional. Sin embargo, no se ha definido ningún marcador universalmente aceptado que sea conveniente para su uso clínico en estos pacientes.

En pacientes con cáncer gástrico, la composición corporal se ha convertido en un importante tema de estudio en la fase preoperatoria para predecir los resultados postoperatorios. En la actualidad, el estudio de la composición corporal mediante la determinación de la masa de músculo esquelético y grasa visceral por TC es un método ampliamente utilizado para evaluar el estado nutricional de los pacientes con cáncer. En este sentido, la pérdida de masa muscular esquelética o

sarcopenia se ha asociado a peores resultados postoperatorios y oncológicos en pacientes con cáncer gástrico. Además, la presencia de obesidad visceral definida por imagen se ha asociado también a un aumento de las complicaciones postoperatorias tras cirugía del cáncer gástrico. Más recientemente la obesidad sarcopénica, definida como la aparición tanto de sarcopenia como obesidad, ha sido descrita como un nuevo estado de desnutrición que se ha relacionado con resultados postoperatorios y oncológicos negativos en cáncer gástrico en estudios realizados en población asiática. Sin embargo, hasta la fecha no hay estudios que correlacionen la OS con resultados a corto y largo plazo en pacientes intervenidos de cáncer gástrico con intención curativa en población Occidental.

3. HIPÓTESIS

3. HIPÓTESIS

La hipótesis que se propone es que la obesidad sarcopénica tiene un impacto negativo tanto en las complicaciones postoperatorias como en la supervivencia global y libre de enfermedad tras resección con intención curativa en pacientes con cáncer gástrico.

4. OBJETIVOS

4. OBJETIVOS

Objetivos principales

1. Determinar la influencia de la obesidad sarcopénica preoperatoria en las complicaciones postoperatorias y la supervivencia después de una cirugía con intención curativa por neoplasia gástrica.

Objetivos secundarios

1. Determinar el rol de la obesidad preoperatoria en las complicaciones postoperatorias y la supervivencia después de una cirugía con intención curativa por neoplasia gástrica.
2. Determinar la influencia de la sarcopenia preoperatoria en las complicaciones postoperatorias y la supervivencia tras una cirugía con intención curativa por neoplasia gástrica
3. Identificar los factores pronósticos independientes relacionados con la supervivencia global y libre de enfermedad tras resección curativa por neoplasia gástrica.

5. MATERIALES Y MÉTODOS

5. MATERIALES Y MÉTODOS

5.1 ESTUDIO CLÍNICO

5.1.1 Población a estudio

Entre enero de 2010 y diciembre de 2017, 201 pacientes consecutivos con adenocarcinoma gástrico fueron intervenidos mediante resección gástrica con intención curativa en la Unidad de Cirugía Esofagogástrica del Hospital Universitario Vall d'Hebron.

De todos los pacientes se recogieron variables demográficas y clínicas, así como variables operatorias y postoperatorias, tasa de recidiva tumoral, tasas de supervivencia global y libre de enfermedad, y evaluación anatómo-patológica.

5.1.2 Criterios de inclusión:

- Pacientes con edad igual o mayor a 18 años.
- Pacientes con una clasificación de la Sociedad Americana de Anestesiólogos (ASA) igual o menor a III.
- Pacientes intervenidos de forma electiva.
- Pacientes con imágenes de TC preoperatoria disponibles para el análisis.
- Pacientes con adenocarcinoma gástrico demostrado por histología preoperatoria.

5.1.3 Criterios de exclusión:

- Pacientes intervenidos de resecciones paliativas.
- Pacientes sin imágenes de TC preoperatoria disponibles para el análisis.

5.1.4 Técnica quirúrgica y quimioterapia perioperatoria

Todos los pacientes incluidos en el estudio fueron sometidos a una gastrectomía subtotal o total con una linfadenectomía D1, D1+ o D2, siguiendo los mismos criterios de reseabilidad.

La extensión de la gastrectomía se decidió en función de la localización del tumor. Se realizó una gastrectomía subtotal en aquellos pacientes con una

neoplasia del antro gástrico, en los que se pudo lograr un margen proximal de al menos 5 cm entre el tumor y la unión gastro-esofágica, de lo contrario se realizó una gastrectomía total. En los tumores localizados en cuerpo o fundus gástrico se realizó una gastrectomía total.

La extensión de la linfadenectomía fue variando durante el periodo de tiempo que comporta el estudio. El tipo de linfadenectomía dependió de la decisión del cirujano. En general, a un gran porcentaje de pacientes les fue realizada una disección D2 sin esplenectomía, con exéresis de ganglios linfáticos perigástricos junto a aquellos que se encuentran a lo largo de las arterias gástrica izquierda, hepática común y esplénica, así como el tronco celíaco e hilio hepático, con un mínimo de 15 ganglios linfáticos resecaados. En aquellos pacientes que se identificaron como de alto riesgo por la presencia edad avanzada y comorbilidades importantes, se realizaron linfadenectomías D1 y D1+. En la linfadenectomía D1 se realizó exéresis de los ganglios linfáticos perigástricos y de la arteria gástrica izquierda, en la D1+, además se resecaaron los ganglios de la arteria hepática común y tronco celíaco en el caso de gastrectomías subtotales, y en el caso de las gastrectomías totales también los ganglios de la arteria esplénica.

Los pacientes recibieron diferentes regímenes de quimioterapia perioperatoria, muchos de ellos basados en epirrubicina, cisplatino y fluorouracilo o capecitabina, administrados antes o después de la cirugía en función del estadio tumoral y la condición física de los pacientes.

5.1.5 Soporte nutricional

En nuestra institución, todos los pacientes recibieron valoración nutricional para planificar un aporte calórico adecuado y tratar trastornos nutricionales o de disfagia específicos. Este soporte nutricional fue logrado a través de una mayor ingesta oral, suplementos proteicos, asesoramiento dietético o, en algunos casos, nutrición parenteral si el tracto gastrointestinal no era viable.

5.1.6 Complicaciones postoperatorias

Las complicaciones postoperatorias fueron clasificadas de acuerdo con la clasificación de Clavien-Dindo (CD)²⁰⁸ en cinco categorías.

- I. Cualquier desviación del curso postoperatorio normal sin necesidad de tratamiento farmacológico o intervenciones quirúrgicas, endoscópicas o radiología intervencionista.
- II. Requerimiento de tratamiento farmacológico distinto al permitido en el grado I; incluye transfusiones de sangre.
- III. Requerimiento de intervención quirúrgica, endoscópica o radiología intervencionista.
 - IIIa. Sin anestesia general
 - IIIb. Bajo anestesia general
- IV. Complicación con riesgo de vida que requiere manejo en terapia intensiva.
 - IVa. Disfunción de un solo órgano.
 - IVb. Disfunción multiorgánica.
- V. Muerte del paciente.

En el caso de múltiples complicaciones, se tomó como referencia la de mayor categoría. Además, se calculó el Comprehensive Complication Index (CCI) que es la suma de todas las complicaciones medidas según su gravedad²⁰⁹. La fórmula final produce una escala continua de gravedad de la combinación de las complicaciones desde 0 a 100 por cada paciente.

5.1.7 Supervivencia global y libre de enfermedad

La supervivencia global se calculó desde la fecha de la cirugía hasta la fecha del último seguimiento o la muerte, sea cual fuese la causa. Para realizar el cálculo se censuraron aquellos pacientes perdidos en el seguimiento.

La supervivencia libre de enfermedad se calculó desde la fecha de la cirugía hasta la fecha de la primera recidiva. Se censuraron los pacientes que fallecieron por una causa diferente al cáncer gástrico, así como los pacientes perdidos en el seguimiento.

5.1.8 Estudio anatómico-patológico

Para el estudio anatómico-patológico se utilizó la clasificación pTNM de la UICC y la AJCC⁵⁰. Se evaluó el tipo histológico del tumor según la clasificación de Lauren, el grado de diferenciación tumoral, la presencia de invasión vascular, linfática, perineural y la existencia de metástasis ganglionares. Mediante todos estos datos se estableció el estadio TNM definitivo.

5.1.9 Seguimiento de los pacientes

El seguimiento de los pacientes fue realizado tanto por un oncólogo clínico como por un cirujano de la Unidad de Cirugía Esofagogástrica. Los primeros 3 años posterior a la intervención quirúrgica fueron visitados cada 3 meses, durante este periodo se realizaban controles con análisis de sangre con marcadores tumorales cada 3 meses y un TC toraco-abdomino-pélvico cada 6 meses. A partir de los 3 años se realizaron controles con análisis de sangre y TC toraco-abdomino-pélvico cada 6 meses hasta los 5 años.

Las recidivas se clasificaron como locorregionales, sistémicas y mixtas. La recidiva locorregional está comprendida por la recidiva en el área de resección, en la anastomosis, en los ganglios linfáticos locorregionales y el peritoneo en forma de implantes intraperitoneales. La recidiva sistémica incluye metástasis hepáticas y otros órganos fuera de la cavidad abdominal.

5.2 Análisis de la composición corporal por imágenes

Se analizó la masa muscular esquelética y el tejido adiposo visceral en las imágenes de la TC preoperatoria más reciente. El área de músculo esquelético y el área de tejido adiposo visceral fueron medidos en un corte de sección transversal a nivel de la tercera vértebra lumbar (L3). Para determinar las áreas de grasa visceral y músculo esquelético, se calcularon las unidades Hounsfield (HU) del tejido utilizando el programa informático OsirixX Lite (versión 10.0.5). Se usó un rango de umbral de -29 a 150 HU para definir el músculo, y un rango de umbral de -150 a -50 HU para definir el tejido adiposo visceral^{137,193}.

La sarcopenia se definió determinando el índice del músculo esquelético (IME), que se calculó normalizando las áreas de sección transversales del músculo esquelético en centímetros cuadrados por la altura del paciente en metros cuadrados. Los puntos de corte para IME se definieron como $52,4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ en hombres y $38,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ en mujeres, ajustados a la población occidental. Un IME bajo se consideró sarcopenia, tal y como se ha publicado en estudios previos^{205,210,211,212}.

La obesidad fue definida si el AGV era mayor de $163,8 \text{ cm}^2$ en hombres y mayor de $80,1 \text{ cm}^2$ en mujeres, según los puntos de corte en población occidental¹⁹³. De acuerdo con estas definiciones, los pacientes se clasificaron en: sarcopénicos y no sarcopénicos; obesos y no obesos; y finalmente se subclasificaron en 1 de 4 categorías de composición corporal: no obesos no sarcopénicos (NN), obesos no sarcopénicos (ON), no obesidad sarcopénicos (NS) y obesidad sarcopénica (OS).

Las diferentes características de los pacientes que se indicaron anteriormente se compararon primero, entre los grupos sarcopénicos y no sarcopénicos; segundo, entre los grupos obesos y no obesos, y tercero, entre el subgrupo OS con los otros grupos sin OS.

5.3 Análisis estadístico

Las variables continuas se presentaron como medias más o menos la desviación estándar y se analizaron mediante la prueba U de Mann-Whitney. Las variables categóricas se compararon mediante la prueba χ^2 o la prueba exacta de Fisher. La supervivencia global y libre de enfermedad se analizó con el método de Kaplan-Meier. Las curvas de supervivencia se compararon mediante el estadístico log-rank. Cualquier variable identificada como significativa o con un valor de $p < 0,1$ en el análisis univariante se consideró candidata para el análisis multivariante de regresión de Cox, y los resultados se presentaron como hazards ratios con intervalos de confianza del 95%. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$. Se utilizó el programa SPSS (IBM SPSS Statistics 23) para el análisis estadístico.

6. RESULTADOS

6 RESULTADOS

6.1 Características clínicas y demográficas de los pacientes

Las características clínicas y demográficas de los pacientes en cada grupo se muestran en las tablas 1, 2 y 3. Se incluyeron un total de 201 pacientes y se excluyeron 3 pacientes porque no se disponía de imágenes. Los 198 pacientes restantes se clasificaron según la composición corporal en grupos con y sin sarcopenia y obesidad, según los criterios explicados anteriormente. De acuerdo con esos criterios, 90 pacientes (45,5%) presentaban sarcopenia y 130 (65,7%) obesidad. Posteriormente subclasificamos a los pacientes según su composición corporal de la siguiente manera: 55 con OS (28%), 75 con ON (38%), 35 con NS (17%) y 33 con NN (17%). Hubo diferencias significativas entre los pacientes sarcopénicos y no sarcopénicos en términos de sexo, IMC, índice de neutrófilos/linfocitos, presencia de enfermedad pulmonar y diabetes (Tabla 1).

Tabla 1. Características clínicas y demográficas de los pacientes sarcopénicos y no sarcopénicos.

Variables	Total (n= 198)	Sarcopenia (n= 90)	No Sarcopenia (n= 108)	P
Edad (años) [mediana (rango)]	73,5 (27 – 88)	74 (27 – 88)	73 (32 – 87)	0,577
Género masculino [n, (%)]	114 (57,6)	68 (75,6)	46 (42,6)	<0,001
IMC (kg/m ²) [mediana (rango)]	26 (18 – 44,1)	24 (18 – 37,1)	27,5 (19 – 44,1)	<0,001
Puntuación ASA				0,274
I [n, (%)]	6 (3)	1 (1,1)	5 (4,6)	
II [n, (%)]	84 (42,4)	36 (40)	48 (44,4)	
III [n, (%)]	108 (54,5)	53 (58,9)	55 (50,9)	
Albúmina preoperatoria (g/L) [media (DE)]	36,8 (5,9)	36,5 (5,9)	37,1 (5,9)	0,480
Relación neutrófilos/linfocitos				0,366
<5 [n, (%)]	178 (89,9)	79 (87,8)	99 (91,7)	
≥5 [n, (%)]	20 (10,1)	11 (12,2)	9 (8,3)	
Relación plaquetas/linfocitos				0,046
<150 [n, (%)]	106 (53,5)	40 (44,4)	66 (61,1)	
150 – 300 [n, (%)]	78 (39,4)	41 (45,6)	37 (34,3)	
>300 [n, (%)]	14 (7,1)	9 (10)	5 (4,6)	
Índice nutricional pronóstico				0,054
≥45 [n, (%)]	105 (53)	41 (45,6)	64 (59,3)	
<45 [n, (%)]	93 (47)	49 (54,4)	44 (40,7)	
Comorbilidad [n, (%)]	156 (78,8)	74 (82,2)	82 (75,9)	0,281
Enfermedad Cardiovascular [n, (%)]	120 (60,6)	53 (58,9)	67 (62)	0,652
Enfermedad pulmonar [n, (%)]	33 (16,7)	21 (23,3)	12 (11,1)	0,022
Diabetes [n, (%)]	39 (19,7)	12 (13,3)	27 (25)	0,040
Pérdida de peso preoperatoria >10% [n, (%)]	35 (17,7)	21 (23,3)	14 (13)	0,057

Se observaron diferencias significativas entre pacientes obesos y no obesos en cuanto a edad, sexo, IMC, relación de neutrófilos/linfocitos, relación de plaquetas/linfocitos, presencia de enfermedad cardiovascular, presencia de diabetes, pérdida de peso preoperatoria > 10% y número de pacientes tratados con terapia neoadyuvante (tabla 2).

Tabla 2. Características de los pacientes obesos y no obesos.

Variables	Total (n= 198)	Obesos (n= 130)	No obesos (n= 68)	P
Edad (años) [mediana (rango)]	73,5 (27 – 88)	75 (46 – 88)	68 (27 – 87)	<0,001
Género masculino [n, (%)]	114 (57,6)	66 (50,8)	48 (70,6)	0,007
IMC (kg/m ²) [mediana (rango)]	26 (18 – 44,1)	27,5 (18 – 44,1)	23,3 (18 – 30,5)	<0,001
Puntuación ASA				0,073
I [n, (%)]	6 (3)	3 (2,3)	3 (4,4)	
II [n, (%)]	84 (42,4)	49 (37,7)	35 (51,5)	
III [n, (%)]	108 (54,5)	78 (60)	30 (44,1)	
Albúmina preoperatoria (g/L) [media (DE)]	36,8 (5,9)	21,9 (5,9)	21 (5,8)	0,284
Relación neutrófilos/linfocitos				0,011
<5 [n, (%)]	178 (89,9)	122 (93,8)	56 (82,4)	
≥5 [n, (%)]	20 (10,1)	8 (6,2)	12 (17,6)	
Relación plaquetas/linfocitos				0,048
<150 [n, (%)]	106 (53,5)	71 (54,6)	35 (51,5)	
150 – 300 [n, (%)]	78 (39,4)	54 (41,5)	24 (35,3)	
>300 [n, (%)]	14 (7,1)	5 (3,8)	9 (13,2)	
Índice nutricional pronóstico				0,561
≥45 [n, (%)]	105 (53)	67 (51,5)	38 (55,9)	
<45 [n, (%)]	93 (47)	63 (48,5)	30 (44,1)	
Comorbilidad [n, (%)]	156 (78,8)	106 (81,5)	50 (73,5)	0,191
Enfermedad Cardiovascular [n, (%)]	120 (60,6)	88 (67,7)	32 (47,1)	0,005
Enfermedad pulmonar [n, (%)]	33 (16,7)	22 (16,9)	11 (16,2)	0,894
Diabetes [n, (%)]	39 (19,7)	33 (25,4)	6 (8,8)	0,005
Pérdida de peso preoperatoria >10% [n, (%)]	35 (17,7)	17 (13,1)	18 (26,5)	0,019

En la clasificación por 4 categorías de composición corporal, hubo diferencias significativas en la edad del paciente, sexo, IMC, relación de neutrófilos/linfocitos, relación de plaquetas/linfocitos, pérdida de peso preoperatoria > 10% y presencia de enfermedad cardiovascular y diabetes entre las cuatro categorías de composición corporal. Los pacientes de OS eran mayores ($p = 0,004$) y en su mayoría hombres ($p = < 0,001$) (Tabla 3).

Tabla 3. Características de los pacientes de acuerdo con las categorías de composición corporal.

Variab les	Total (n= 198)	NN (control) (n= 33)	ON (n= 75)	NS (n= 35)	OS (n= 55)	P
Edad (años) [mediana (rango)]	73,5 (27–88)	66 (32–87)	74 (46 – 86)	68 (27 – 87)	75 (48 – 88)	0,004
Género masculino [n, (%)]	114 (57,6)	24 (19–30,5)	28,9 (19–44,1)	22,7 (18–28)	25,6 (18 – 37,1)	<0,001
IMC (kg/m ²) [mediana (rango)]	26 (18–44,1)	24 (19 – 30,5)	28,9 (19 – 44,1)	22,7 (18 – 28)	25,6 (18 – 37,1)	<0,001
Puntuación ASA						0,111
I [n, (%)]	6 (3)	3 (9,1)	2 (2,7)	0 (0)	1 (1,8)	
II [n, (%)]	84 (42,4)	18 (54,5)	30 (40)	17 (48,6)	19 (34,5)	
III [n, (%)]	108 (54,5)	12 (36,4)	43 (57,3)	18 (51,4)	35 (63,6)	
Albúmina preoperatoria (g/L) [media (DE)]	36,8 (5,9)	37,4 (6,1)	36,9 (5,8)	37,3 (5,8)	36 (5,9)	0,590
Relación neutrófilos/linfocitos						0,045
<5 [n, (%)]	178 (89,9)	27 (81,8)	72 (96)	29 (82,9)	50 (90,9)	
≥5 [n, (%)]	20 (10,1)	6 (18,2)	3 (4)	6 (17,1)	5 (9,1)	
Relación plaquetas/linfocitos						0,025
<150 [n, (%)]	106 (53,5)	21 (63,6)	45 (60)	14 (40)	26 (47,3)	
150 – 300 [n, (%)]	78 (39,4)	8 (24,2)	29 (38,7)	16 (45,7)	25 (45,5)	
>300 [n, (%)]	14 (7,1)	4 (12,1)	1 (1,3)	5 (14,3)	4 (7,3)	
Índice nutricional pronóstico						0,233
≥45 [n, (%)]	105 (53)	21 (63,6)	43 (57,3)	17 (48,6)	24 (43,6)	
<45 [n, (%)]	93 (47)	12 (36,4)	32 (42,7)	18 (51,4)	31 (56,4)	
Comorbilidad [n, (%)]	156 (78,8)	22 (66,7)	60 (80)	28 (80)	46 (83,6)	0,287
Enfermedad Cardiovascular [n, (%)]	120 (60,6)	14 (42,4)	53 (70,7)	18 (51,4)	35 (63,6)	0,027
Enfermedad pulmonar [n, (%)]	33 (16,7)	5 (15,2)	22 (29,3)	1 (2,9)	11 (20)	0,011
Diabetes [n, (%)]	39 (19,7)	5 (15,2)	22 (29,3)	1 (2,9)	11 (20)	0,026
Pérdida de peso preoperatoria >10% [n, (%)]	35 (17,7)	6 (18,2)	8 (10,7)	12 (34,3)	9 (16,4)	0,053

6.2 Características de la intervención quirúrgica

En las tablas 4, 5 y 6 se muestran las características relacionadas con las intervenciones quirúrgicas realizadas en los pacientes del estudio según su composición corporal. Únicamente hubo diferencias significativas entre los pacientes sarcopénicos y no sarcopénicos en cuanto al abordaje quirúrgico.

Tabla 4. Características de la intervención quirúrgica de los pacientes sarcopénicos y no sarcopénicos.

Variable	Total (n= 198)	Sarcopenia (n= 90)	No sarcopenia (n= 108)	P
Período de gastrectomía [n, (%)]				0,621
Dec 2009-Dec 2013	105 (53)	46 (51,1)	59 (54,6)	
Jan 2014-Jan 2018	93 (47)	44 (48,9)	49 (45,4)	
Abordaje quirúrgico				0,039
Abierto [n, (%)]	186 (93,9)	88 (97,8)	98 (90,7)	
Laparoscópico [n, (%)]	12 (6,1)	2 (2,2)	10 (9,3)	
Tipo de resección				0,191
Gastrectomía subtotal [n, (%)]	122 (61,6)	51 (56,7)	71 (65,7)	
Gastrectomía total [n, (%)]	76 (38,4)	39 (43,3)	37 (34,3)	
Tipo de linfadenectomía				0,491
D1 [n, (%)]	6 (3)	4 (4,4)	2 (1,9)	
D1+ [n, (%)]	107 (54)	50 (55,6)	57 (52,8)	
D2 [n, (%)]	85 (42,9)	36 (40)	49 (45,4)	
Número de pacientes transfundidos [n, (%)]	59 (29,8)	30 (33,3)	29 (26,9)	0,321

No se observaron diferencias significativas entre los pacientes obesos y no obesos en las variables relacionadas con la intervención quirúrgica (tabla 5).

Tabla 5. Características de la intervención quirúrgica de los pacientes obesos y no obesos.

Variable	Total (n= 198)	Obesos (n= 130)	No obesos (n= 68)	P
Período de gastrectomía [n, (%)]				0,986
Dec 2009-Dec 2013	105 (53)	69 (53,1)	36 (52,9)	
Jan 2014-Jan 2018	93 (47)	61 (46,9)	32 (47,1)	
Abordaje quirúrgico				0,939
Abierto [n, (%)]	186 (93,9)	122 (93,8)	64 (94,1)	
Laparoscópico [n, (%)]	12 (6,1)	8 (6,2)	4 (5,9)	
Tipo de resección				0,132
Gastrectomía subtotal [n, (%)]	122 (61,6)	85 (65,4)	37 (54,4)	
Gastrectomía total [n, (%)]	76 (38,4)	45 (34,6)	31 (45,6)	
Tipo de linfadenectomía				0,970
D1 [n, (%)]	6 (3)	4 (3,1)	2 (2,9)	
D1+ [n, (%)]	107 (54)	71 (54,6)	36 (52,9)	
D2 [n, (%)]	85 (42,9)	55 (42,3)	30 (44,1)	
Número de pacientes transfundidos [n, (%)]	59 (29,8)	44 (33,8)	15 (22,1)	0,085

En la clasificación por 4 categorías de composición corporal no se observaron diferencias significativas en cuanto a las características de la intervención quirúrgica (tabla 6).

Tabla 6. Características de la intervención quirúrgica de los pacientes de acuerdo con las categorías de composición corporal.

Variables	Total (n= 198)	NN (control) (n= 33)	ON (n= 75)	NS (n= 35)	OS (n= 55)	P
Período de gastrectomía [n, (%)]						0,970
Dec 2009-Dec 2013	105 (53)	18 (54,5)	41 (54,7)	18 (51,4)	28 (50,9)	
Jan 2014-Jan 2018	93 (47)	15 (45,5)	34 (45,3)	17 (48,6)	27 (49,1)	
Abordaje quirúrgico						0,121
Abierto [n, (%)]	186 (93,9)	29 (87,9)	69 (92)	35 (100)	53 (96,4)	
Laparoscópico [n, (%)]	12 (6,1)	4 (12,1)	6 (8)	0 (0)	2 (3,6)	
Tipo de resección						0,195
Gastrectomía subtotal [n, (%)]	122 (61,6)	21 (63,6)	50 (66,7)	16 (45,7)	35 (63,6)	
Gastrectomía total [n, (%)]	76 (38,4)	12 (36,4)	25 (33,3)	19 (54,3)	20 (36,4)	
Tipo de linfadenectomía						0,597
D1 [n, (%)]	6 (3)	1 (3)	1 (1,3)	1 (2,9)	3 (5,5)	
D1+ [n, (%)]	107 (54)	19 (57,6)	38 (50,7)	17 (48,6)	33 (60)	
D2 [n, (%)]	85 (42,9)	13 (39,4)	36 (48)	17 (48,6)	19 (34,5)	
Número de pacientes transfundidos [n, (%)]	59 (29,8)	4 (12,1)	25 (33,3)	11 (31,4)	19 (34,5)	0,111

6.3 Complicaciones Postoperatorias

La tasa de morbilidad global fue del 41,9% (n = 83/198). En el análisis de pacientes con sarcopenia y obesidad por separado, no hubo diferencias significativas en la tasa de morbilidad entre pacientes con sarcopenia y no sarcopenia (44,4% vs 39,8%, p = 0,511; Tabla 7) así como en obesos y no sarcopenia. obesos (41,5% vs 42,6%, p = 0,881; Tabla 8).

Tabla 7. Complicaciones postoperatorias de los pacientes sarcopénicos y no sarcopénicos.

Variable	Total (n= 198)	Sarcopenia (n= 90)	No sarcopenia (n= 108)	P
Complicaciones [n, (%)]	83 (41,9)	40 (44,4)	43 (39,8)	0,511
Comprehensive complication index [mediana (rango)]	27,6 (8,7 – 100)	20,9 (8,7 -100)	29,6 (8,7 – 100)	0,789
Clasificación de complicaciones postoperatorias CD [n, (%)]				0,850
Ninguna	115 (58,1)	50 (55,6)	65 (60,2)	
I/II	47 (23,7)	23 (25,6)	24 (22,2)	
III/IV	25 (12,6)	11 (12,2)	14 (13)	
V	11 (5,6)	6 (6,7)	5 (4,6)	

CD: Clavien-Dindo

Tabla 8. Complicaciones postoperatorias en los pacientes obesos y no obesos.

Variable	Total (n= 198)	Obesos (n= 130)	No obesos (n= 68)	P
Complicaciones [n, (%)]	83 (41,9)	54 (41,5)	29 (42,6)	0,881
Comprehensive complication index [mediana (rango)]	27,6 (8,7 – 100)	29,6 (8,7 -100)	26,2 (8,7 – 100)	0,493
Clasificación de complicaciones postoperatorias CD [n, (%)]				0,683
Ninguna	115 (58,1)	76 (58,5)	39 (57,4)	
I/II	47 (23,7)	33 (25,4)	14 (20,6)	
III/IV	25 (12,6)	14 (10,8)	11 (16,2)	
V	11 (5,6)	7 (5,4)	4 (5,9)	

CD: Clavien-Dindo

La tasa de morbilidad de cada grupo de composición corporal fue la siguiente: grupo NN 36,4% (n = 12/33), grupo NO 41,3% (n = 31/75), grupo SN 48,6% (n = 17/35) y grupo SO 41,8% (n = 23/55) (tabla 9). No hubo diferencias significativas en la tasa de morbilidad entre las 4 categorías de composición corporal (p = 0,786). Los pacientes con complicaciones mayores postoperatorias (CD ≥ 3A) fueron 36 (18,2%), y este estado no se correlacionó con la composición corporal (p = 0,700).

Tabla 9. Complicaciones postoperatorias en las categorías de composición corporal.

Variables	Total (n= 198)	NN (control) (n= 33)	ON (n= 75)	NS (n= 35)	OS (n= 55)	P
Complicaciones [n, (%)]	83 (41,9)	12 (36,4)	31 (41,3)	17 (48,6)	23 (41,8)	0,786
Comprehensive complication index [mediana, (rango)]	27,6 (8,7 – 100)	33,5 (8,7 – 100)	29,6 (8,7 – 100)	20,9 (8,7 – 100)	29,6 (8,7 – 100)	0,866
Clasificación de complicaciones postoperatorias CD [n, (%)]						0,700
Ninguna	115 (58,1)	21 (63,6)	44 (58,7)	18 (51,4)	32 (58,2)	
I/II	47 (23,7)	4 (12,1)	20 (26,7)	10 (28,6)	13 (23,6)	
III/IV	25 (12,6)	7 (21,2)	7 (9,3)	4 (11,4)	7 (12,7)	
V	11 (5,6)	1 (3)	4 (5,3)	3 (8,6)	3 (5,5)	

CD: Clavien-Dindo

La tasa de fugas anastomóticas en la serie fue del 9,1%, sin diferencias significativas entre los grupos (p = 0,550). Trece pacientes requirieron reintervención quirúrgica por fuga anastomótica (n = 3), hemorragia posoperatoria (n = 6), fuga del muñón duodenal (n = 2), perforación intestinal (n = 1) y hemorragia de la herida (n = 1). Se presentaron complicaciones médicas en 41 (20,7%) pacientes, sin diferencias significativas entre los grupos (p = 0,756). La mortalidad a los 90 días fue del 5,1% y no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de composición corporal (p = 0,744).

6.4 Estudio anatomopatológico

En el análisis de pacientes con sarcopenia y obesidad por separado, no hubo diferencias significativas en las variables anatomopatológicas (tablas 10 y 11).

Tabla 10. Estudio anatomopatológico de los pacientes sarcopénicos y no sarcopénicos.

Variable	Total (n= 198)	Sarcopenia (n= 90)	No sarcopenia (n= 108)	P
Dimensión mayor del tumor (cm) [mediana]	4,3 (2,8)	4,3 (2,6)	4,4 (2,9)	0,949
Ganglios linfáticos extraídos [mediana (DE)]	30,1 (14,9)	29,1 (15,4)	30,8 (14,5)	0,311
Ganglios linfáticos positivos [mediana (DE)]	4,1 (6,5)	4,1 (7,3)	4,1 (5,8)	0,437
Grado de diferenciación tumoral [n, (%)]				0,375
Bien diferenciado	28 (14,1)	16 (17,8)	12 (11,1)	
Moderadamente diferenciado	44 (22,2)	18 (20)	26 (24,1)	
Pobrememente diferenciado	126 (63,6)	56 (62,2)	70 (64,8)	
Estadaje TNM [n, (%)]				0,815
I	71 (35,9)	33 (36,7)	38 (35,2)	
II	52 (26,3)	25 (27,8)	27 (25)	
III	75 (37,9)	32 (35,6)	43 (39,8)	
Margen de resección positivo [n, (%)]	6 (3)	4 (4,4)	2 (1,9)	0,414
Clasificación Lauren [n, (%)]				0,186
Intestinal	104 (52,5)	53 (58,9)	51 (47,2)	
Difuso	56 (28,3)	24 (26,7)	32 (29,6)	
Mixto	38 (19,2)	13 (14,4)	25 (23,1)	

Tabla 11. Estudio anatomopatológico de los pacientes obesos y no obesos.

Variable	Total (n= 198)	Obesos (n= 130)	No obesos (n= 68)	P
Dimensión mayor del tumor (cm) [mediana]	4,3 (2,8)	4,5 (2,8)	4 (2,7)	0,286
Ganglios linfáticos extraídos [mediana (DE)]	30,1 (14,9)	29,2 (14,6)	31,6 (15,3)	0,214
Ganglios linfáticos positivos [mediana (DE)]	4,1 (6,5)	4,2 (7)	3,9 (5,5)	0,656
Grado de diferenciación tumoral [n, (%)]				0,248
Bien diferenciado	28 (14,1)	15 (11,5)	13 (19,1)	
Moderadamente diferenciado	44 (22,2)	32 (24,6)	12 (17,6)	
Pobremente diferenciado	126 (63,6)	83 (63,8)	43 (63,2)	
Estadaje TNM [n, (%)]				0,133
I	71 (35,9)	43 (33,1)	28 (41,2)	
II	52 (26,3)	40 (30,8)	12 (17,6)	
III	75 (37,9)	47 (36,2)	28 (41,2)	
Margen de resección positivo [n, (%)]	6 (3)	4 (3,1)	2 (2,9)	0,958
Clasificación Lauren [n, (%)]				0,690
Intestinal	104 (52,5)	68 (52,3)	36 (52,9)	
Difuso	56 (28,3)	35 (26,9)	21 (30,9)	
Mixto	38 (19,2)	27 (20,8)	11 (16,2)	

En el análisis de las 4 categorías de composición corporal, los factores relacionados con el tumor, incluido el tamaño del tumor, la diferenciación del tumor y el estadio TNM, no difirieron significativamente entre los 4 grupos (Tabla 12).

Tabla 12. Estudio anatomopatológico en las categorías de composición corporal.

Variables	Total (n= 198)	NN (control) (n= 33)	NO (n= 75)	SN (n= 35)	SO (n= 55)	P
Dimensión mayor del tumor (cm) [mediana]	4,3 (2,8)	4 (3)	4,5 (2,9)	4 (2,5)	4,4 (2,7)	0,739
Ganglios linfáticos extraídos [mediana (DE)]	30,1 (14,9)	33,2 (15,8)	29,8 (13,9)	30,1 (14,9)	28,5 (15,7)	0,409
Ganglios linfáticos positivos [mediana (DE)]	4,1 (6,5)	4,1 (5,1)	4,1 (6,1)	3,7 (5,9)	4,4 (8,1)	0,834
Grado de diferenciación tumoral [n, (%)]						0,462
Bien diferenciado	28 (14,1)	5 (15,2)	7 (9,3)	8 (22,9)	8 (14,5)	
Moderadamente diferenciado	44 (22,2)	5 (15,2)	21 (28)	7 (20)	11 (20)	
Pobrememente diferenciado	126 (63,6)	23 (69,7)	47 (62,7)	20 (57,1)	36 (65,5)	
Estadaje TNM [n, (%)]						0,578
I	71 (35,9)	13 (39,4)	25 (33,3)	15 (42,9)	18 (32,7)	
II	52 (26,3)	5 (15,2)	22 (29,3)	7 (20)	18 (32,7)	
III	75 (37,9)	15 (45,5)	28 (37,3)	13 (37,1)	19 (34,5)	
Margen de resección positivo [n, (%)]	6 (3)	1 (3)	1 (1,3)	1 (2,9)	3 (5,5)	0,595
Clasificación Lauren [n, (%)]						0,530
Intestinal	104 (52,5)	14 (42,4)	37 (49,3)	22 (62,9)	31 (56,4)	
Difuso	56 (28,3)	11 (33,3)	21 (28)	10 (28,6)	14 (25,5)	
Mixto	38 (19,2)	8 (24,2)	17 (22,7)	3 (8,6)	10 (18,2)	

6.5 Tratamiento neoadyuvante y adyuvante

El tipo de tratamiento neoadyuvante y adyuvante que se administró a los pacientes de la serie de acuerdo con las diferentes clasificaciones de composición corporal se muestra en las tablas 13, 14 y 15.

Tabla 13. Tratamiento neoadyuvante y adyuvante de los pacientes sarcopénicos y no sarcopénicos.

Variables	Total (n= 198)	Sarcopenia (n= 90)	No Sarcopenia (n= 108)	P
Tratamiento neoadyuvante				0,381
Ninguno [n, (%)]	150 (75,8)	65 (72,2)	85 (78,7)	
Quimioterapia [n, (%)]	44 (22,2)	22 (24,4)	22 (20,4)	
Quimioradioterapia [n, (%)]	4 (2)	3 (3,3)	1 (0,9)	
Quimioterapia adyuvante [n, (%)]	83 (41,9)	31 (34,4)	52 (48,1)	0,052

Tabla 14. Tratamiento neoadyuvante y adyuvante de los pacientes obesos y no obesos.

Variable	Total (n= 198)	Obesos (n= 130)	No obesos (n= 68)	P
Tratamiento neoadyuvante				0,017
Ninguno [n, (%)]	150 (75,8)	106 (81,5)	44 (64,7)	
Quimioterapia [n, (%)]	44 (22,2)	23 (17,7)	21 (30,9)	
Quimioradioterapia [n, (%)]	4 (2)	1 (0,8)	3 (4,4)	
Quimioterapia adyuvante [n, (%)]	83 (41,9)	52 (40)	31 (45,6)	0,449

Tabla 15. Tratamiento neoadyuvante y adyuvante en las categorías de composición corporal.

Variables	Total (n= 198)	NN (control) (n= 33)	ON (n= 75)	NS (n= 35)	OS (n= 55)	P
Tratamiento neoadyuvante						0,121
Ninguno [n, (%)]	150 (75,8)	21 (63,6)	64 (85,3)	23 (65,7)	42 (76,4)	
Quimioterapia [n, (%)]	44 (22,2)	11 (33,3)	11 (14,7)	10 (28,6)	12 (21,8)	
Quimioradioterapia [n, (%)]	4 (2)	1 (3)	0 (0)	2 (5,7)	1 (1,8)	
Quimioterapia adyuvante [n, (%)]	83 (41,9)	17 (51,5)	35 (46,7)	14 (40)	17 (30,9)	0,192

6.6 Supervivencia según la composición corporal

La mediana del período de seguimiento fue de 54,5 meses (rango: 6,1-105,7). La mediana de supervivencia global (SG) de la serie total fue de 52,8 meses (rango: 0,0-81,3).

Cuando los pacientes se clasificaron en 1 de 2 grupos: sarcopenia y no sarcopenia, las tasas de SG y SLE no mostraron diferencias significativas entre los grupos ($p = 0,092$ y $p = 0,253$, respectivamente; fig. 1). Por otro lado, tampoco hubo diferencias significativas en SG y SLE entre pacientes obesos y no obesos ($p = 0,47$ y $p = 0,317$, respectivamente; fig. 2).

Figura 1. Curvas Kaplan-Meier comparando la supervivencia global (A) y libre de enfermedad (B) tras gastrectomía por cáncer gástrico en pacientes sarcopénicos y no sarcopénicos

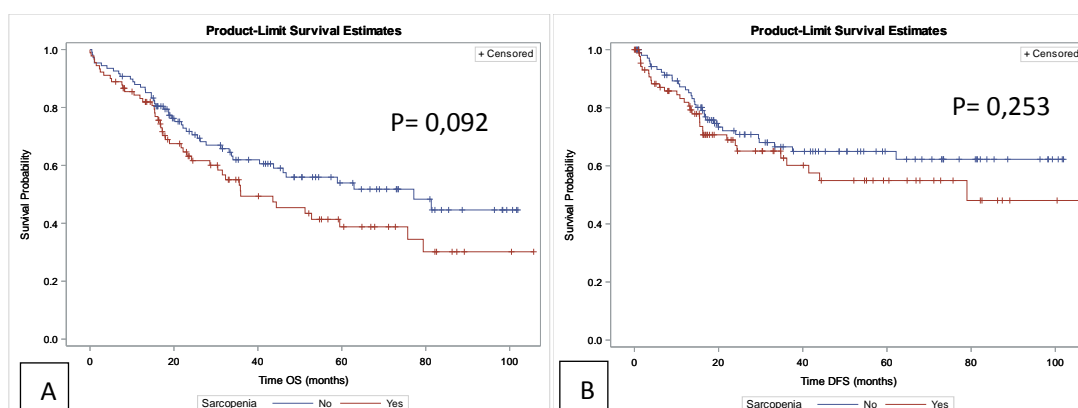
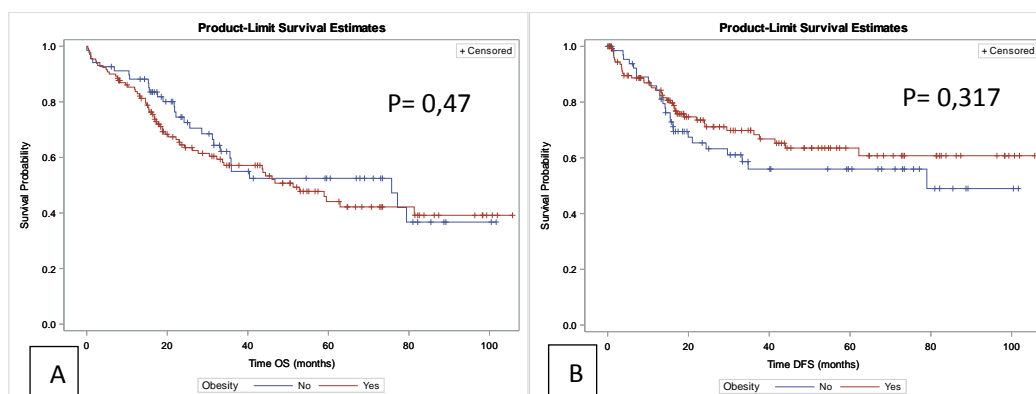
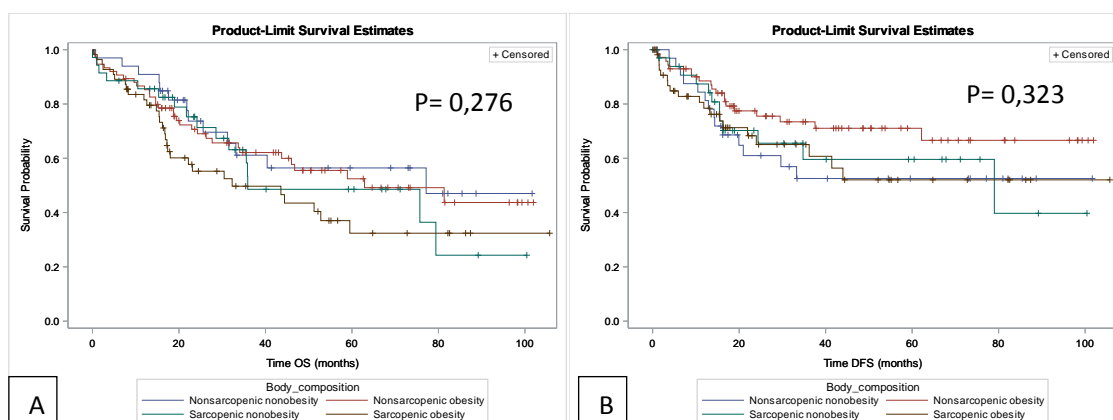


Figura 2. Curvas Kaplan-Meier comparando la supervivencia global (A) y libre de enfermedad (B) tras gastrectomía por cáncer gástrico en pacientes obesos y no obesos



Las tasas de SG a 1, 3 y 5 años después de la gastrectomía por cáncer gástrico no mostraron diferencias significativas entre los cuatro grupos: NN, 90,9 %, 61,1 % y 56,4 %; ON, 86,6%, 62,1% y 52,5%; NS, 85,6%, 48,6% y 48,6%; OS, 81,5%, 49,7% y 32,4%, respectivamente (Fig. 3a). Las tasas de SLE a 1, 3 y 5 años tampoco mostraron diferencias entre los grupos: NN, 84,4 %, 52,5 % y 52,5 %; ON, 88,5%, 73,4% y 71,1%; NS, 87,4%, 59,6% y 59,6%; OO, 78,4%, 65,1% y 52,1%, respectivamente (fig. 3b).

Figura 3. Curvas Kaplan-Meier comparando la supervivencia global (A) y libre de enfermedad (B) tras gastrectomía por cáncer gástrico clasificado de acuerdo con las 4 categorías de composición corporal



6.7 Factores de riesgo de mal pronóstico a largo plazo

Los resultados del análisis uni y multivariado de SG se muestran en la Tabla 16. En el análisis multivariado, ASA III (HR, 2,03; IC, 1,18–3,50; $p = 0,011$), pérdida de peso preoperatoria $> 10\%$ (HR, 2,78; IC, 1,57-4,94), reintervención (HR, 3,94; IC, 1,19-13,00); ($p = 0,025$) y TNM II/III (HR, 2,85; IC, 1,51–5,39; $P = 0,001$) fueron factores de riesgo independientes de muerte por cáncer después de la gastrectomía.

Tabla 16. Análisis uni y multivariante de factores pronósticos de supervivencia global

Variables	Análisis Univariante		Análisis multivariante	
	HR (95% IC)	P	HR (95% IC)	P
Edad (años)				
<75 (n= 110)	1			
≥75 (n=88)	1,31 (0,87 – 1,99)	0,198		
Género				
Masculino (n= 114)	1,26 (0,83 – 1,93)	0,276		
Femenino (n= 84)	1			
IMC (kg/m ²)				
<30 (n=162)	1			
≥30 (n= 36)	1,18 (0,70 – 2,00)	0,539		
ASA				
I/II (n= 90)	1		1	
III (n= 108)	1,56 (1,02 – 2,41)	0,042	2,03 (1,18 – 3,50)	0,011
Albúmina preoperatoria				
<35 g/dL (n= 71)	2,02 (1,33 – 3,06)	0,001	1,44 (0,74 – 2,79)	0,286
≥35 g/dL (n= 127)	1		1	
Relación neutrófilos/linfocitos				
<5 (n= 178)	1		1	
≥5 (n= 20)	1,99 (1,10 – 3,59)	0,022	1,73 (0,80 – 3,78)	0,166
Relación plaquetas/linfocitos				
<150 (n= 106)	1		1	
≥150 - ≤300 (n= 78)	0,95 (0,61 – 1,47)	0,812	1,28 (0,73 – 2,24)	0,382
>300 (n= 14)	2,13 (1,07 – 4,24)	0,030	1,64 (0,66 – 4,09)	0,285
Índice nutricional pronóstico				
≥45 (n= 105)	1		1	
<45 (n= 93)	1,88 (1,23 – 2,86)	0,003	1,66 (0,85 – 3,24)	0,139
Pérdida de peso preoperatoria >10%				
Sí (n= 35)	2,97 (1,88 – 4,67)	<0,001	2,78 (1,57 – 4,94)	<0,001
No (n= 163)	1		1	
Comorbilidad				
Sí (n= 156)	2,56 (13,56 – 257,15)	0,005	1,51 (0,70 – 3,24)	0,289
No (n= 42)	1		1	
Tipo de gastrectomía				
Subtotal (n= 122)	1			
Total (n= 76)	1,01 (0,66 – 1,55)	0,968		
Linfadenectomía				
D1/D1+ (n= 113)	1			
D2 (n= 85)	1,10 (0,73 – 1,67)	0,647		
Pacientes trasfundidos				
Sí (n= 59)	1,67 (1,09 – 2,57)	0,018	0,61 (0,34 – 1,12)	0,110

No (n= 139)	1		1	
Reintervención				
Sí (n= 13)	6,42 (3,37 – 12,21)	<0,001	3,94 (1,19 – 13)	0,025
No (n= 185)	1		1	
CCI				
<26,2 (n= 37)	1			
≥26,2 (n= 46)	1,39 (0,79 – 2,43)	0,253		
Complicaciones postoperatorias				
Ninguna (n= 115)	1		1	
CD I/II (n= 47)	1,60 (0,97 – 2,62)	0,065	0,86 (0,47 – 1,55)	0,610
CD ≥III (n= 36)	2,82 (1,71 – 4,67)	<0,001	2,02 (0,82 – 4,98)	0,126
Quimioterapia adyuvante				
Sí (n= 115)	0,89 (0,59 – 1,35)	0,576		
No (n= 83)	1			
Tamaño tumoral				
<5cm (n=119)	1		1	
≥5cm (n= 79)	1,53 (1,01 – 2,31)	0,045	0,93 (0,56 – 1,53)	0,767
Ganglios linfáticos extraídos				
<15 (n= 7)	1			
≥15 (n= 191)	1,45 (0,36 – 5,88)	0,606		
Diferenciación tumoral				
Bien diferenciado (n= 28)	1		1	
Moderadamente (n= 44)	3,33 (1,33 – 8,32)	0,010	1,88 (0,64 – 5,53)	0,252
Pobremente (n= 126)	3,18 (1,38 – 7,36)	0,007	2,02 (0,79 – 5,13)	0,141
TNM				
I (n= 71)	1		1	
II/III (n= 127)	3,34 (1,94 – 5,74)	<0,001	2,85 (1,51 – 5,39)	0,001
Márgenes de resección				
R0 (n= 192)	1			
R1 (n= 6)	1,01 (0,32 – 3,21)	0,981		
Composición corporal				
NN (n= 33)	1		1	
ON (n= 75)	1,14 (0,60 – 2,17)	0,693	1,29 (0,60 – 2,77)	0,509
NS (n= 35)	1,32 (0,64 – 2,75)	0,455	0,59 (0,23 – 1,50)	0,269
OS (n= 55)	1,73 (0,90 – 3,33)	0,101	1,44 (0,67 – 3,12)	0,352

La Tabla 17 muestra los resultados del análisis uni y multivariado de SLE. El análisis multivariado identificó > 75 años (HR, 0,46; IC, 0,24–0,87; p = 0,016), relación neutrófilos/linfocitos elevado (HR, 2,65; IC, 1,21–5,80; p = 0,015), pérdida de peso preoperatoria > 10 % (HR, 3,32; IC, 1,81–6,07) y el estadio TNM avanzado (HR, 4,16; IC, 1,68–10,27; p = 0,002) como factores de riesgo independientes para la recidiva del cáncer gástrico.

Tabla 17. Análisis uni y multivariante de factores pronósticos de supervivencia libre de enfermedad

Variables	Análisis Univariante		Análisis multivariante	
	HR (95% IC)	P	HR (95% IC)	P
Edad (años)				
<75 (n= 110)	1			
≥75 (n=88)	0,55 (0,32 – 0,95)	0,031	0,46 (0,24 – 0,87)	0,016
Género				
Masculino (n= 114)	1,39 (0,84 – 2,30)	0,206		
Femenino (n= 84)	1			
IMC (kg/m ²)				
<30 (n=162)	1			
≥30 (n= 36)	0,88 (0,45 – 1,74)	0,722		
ASA				
I/II (n= 90)	1			
III (n= 108)	0,98 (0,60 – 1,60)	0,938		
Albúmina preoperatoria				
<35 g/dL (n= 71)	1,94 (1,19 – 3,17)	0,008	1,68 (0,84 – 3,34)	0,143
≥35 g/dL (n= 127)	1		1	
Relación neutrófilos/linfocitos				
<5 (n= 178)	1		1	
≥5 (n= 20)	2,36 (1,20 – 4,63)	0,013	2,65 (1,21 – 5,80)	0,015
Relación plaquetas/linfocitos				
<150 (n= 106)	1			
≥150 - ≤300 (n= 78)	1,02 (0,61 – 1,70)	0,950		
>300 (n= 14)	1,49 (0,58 – 3,81)	0,409		
Índice nutricional pronóstico				
≥45 (n= 105)	1		1	
<45 (n= 93)	1,57 (0,96 – 2,57)	0,072	0,86 (0,44 – 1,67)	0,658
Pérdida de peso preoperatoria >10%				
Sí (n= 35)	3,77 (2,23 – 6,36)	<0,001	3,32 (1,81 – 6,07)	<0,001
No (n= 163)	1		1	
Comorbilidad				
Sí (n= 156)	1,20 (0,65 – 2,22)	0,551		
No (n= 42)	1			
Tipo de gastrectomía				
Subtotal (n= 122)	1			
Total (n= 76)	0,77 (0,46 – 1,30)	0,334		
Linfadenectomía				
D1/D1+ (n= 113)	1			
D2 (n= 85)	1,09 (0,67 – 1,79)	0,727		

Pacientes trasfundidos	1,43 (0,85 – 2,41)	0,179		
Sí (n= 59)	1			
No (n= 139)				
Reintervención	2,33 (0,73 – 7,49)	0,154		
Sí (n= 13)	1			
No (n= 185)				
CCI	1			
<26,2 (n= 37)	1,31 (0,63 – 2,73)	0,473		
≥26,2 (n= 46)				
Complicaciones postoperatorias	1			
Ninguna (n= 115)	1,20 (0,67 – 2,14)	0,543		
CD I/II (n= 47)	1,65 (0,86 – 3,18)	0,135		
CD ≥III (n= 36)				
Quimioterapia adyuvante	1,87 (1,13 – 3,09)	0,015	0,90 (0,48 – 1,69)	0,752
Sí (n= 115)	1		1	
No (n= 83)				
Tamaño tumoral	1		1	
<5cm (n=119)	2,04 (1,25 – 3,34)	0,005	1,54 (0,88 – 2,70)	0,132
≥5cm (n= 79)				
Ganglios linfáticos extraídos	1			
<15 (n= 7)	1,11 (0,27 – 4,54)	0,884		
≥15 (n= 191)				
Diferenciación tumoral	1		1	
Bien diferenciado (n= 28)	4,37 (1,24 – 15,36)	0,022	3,11 (0,81 – 11,89)	0,097
Moderadamente (n= 44)	4,84 (1,51 – 15,55)	0,008	2,76 (0,80 – 9,53)	0,109
Pobremente (n= 126)				
TNM	1		1	
I (n= 71)	6,19 (2,82 – 13,60)	<0,001	3,62 (1,47 – 8,95)	0,005
II/III (n= 127)				
Márgenes de resección	1			
R0 (n= 192)	1,24 (0,30 – 5,06)	0,767		
R1 (n= 6)				
Composición corporal	1		1	
NN (n= 33)	0,58 (0,29 – 1,17)	0,128	0,80 (0,39 – 1,67)	0,554
ON (n= 75)	0,89 (0,41 – 1,92)	0,764	0,61 (0,24 – 1,58)	0,311
NS (n= 35)	0,98 (0,49 – 1,96)	0,961	1,55 (0,73 – 3,30)	0,257
OS (n= 55)				

7. DISCUSIÓN

7 DISCUSIÓN

En el presente estudio, los resultados de los pacientes con cáncer gástrico se evaluaron mediante la realización de tres análisis separados según su constitución corporal, clasificándolos como sarcopénicos frente a no sarcopénicos; obesos vs no obesos y según cuatro categorías de composición corporal: NS, NN, NO y SO. La sarcopenia, la obesidad y la OS no parecieron influir en los resultados a corto y largo plazo en pacientes sometidos a gastrectomía con intención curativa de cáncer gástrico. En nuestra serie, los factores asociados de forma independiente a una peor SG fueron una clasificación ASA elevada, una pérdida de peso preoperatoria > 10%, reintervención quirúrgica y estadio TNM. Los factores que se correlacionaron negativamente con la SLE fueron edad avanzada, índice neutrófilos/linfocitos, pérdida de peso preoperatoria > 10 % y estadio TNM alto.

Varios estudios han descrito la sarcopenia como predictor independiente de malos resultados postoperatorios y peor supervivencia en pacientes intervenidos de cáncer gástrico con intención curativa^{177,178,213}. Por otro lado, algunos autores no reportan relación entre la sarcopenia y peores resultados a corto y a largo plazo en el cáncer esofagogástrico en poblaciones occidentales²¹⁴. Sin embargo, estas observaciones no han sido homogéneas porque provienen de diferentes métodos, puntos de corte y valores de umbral específicos de la región para el diagnóstico de sarcopenia, y gran parte de los datos de supervivencia se han derivado de pequeñas cohortes de pacientes con enfermedad localmente avanzada o metastásica¹³⁹. En los últimos años, está bien documentado que la obesidad visceral, determinada como el área de grasa visceral, es un factor de riesgo para complicaciones postoperatorias en diferentes neoplasias malignas^{203,215,216}, demostrando que el VFA fue un índice más útil que el IMC en la predicción de complicaciones postoperatorias en pacientes con cáncer. Wang y colaboradores han relacionado la obesidad visceral con una mayor morbilidad postoperatoria en pacientes sometidos a gastrectomía por cáncer gástrico con intención curativa sin afectar la SG o la SLE²¹⁷.

Estudios recientes también han encontrado que la OS podría ser un factor de mal pronóstico en pacientes con tumores sólidos^{137,203,210,211}. Kobayashi y colaboradores informaron que la OS se asoció con malos resultados a largo plazo después de la cirugía por carcinoma hepatocelular en un estudio con 465 pacientes, de los cuales 31 (6,7 %) se clasificaron con OS usando puntos de corte basados en población asiática, definiendo la obesidad como el área de tejido graso visceral y con puntos de corte iguales en ambos sexos²¹¹. En la cirugía del cáncer de páncreas, Okumura et al. reportaron los hallazgos de 301 pacientes, de los cuales 57 (18,9%) fueron clasificados como OS utilizando criterios de imagen para evaluar la composición corporal, con puntos de corte de población asiática, hallando una peor supervivencia en estos pacientes²⁰³. En un estudio similar, Gruber et al. estudiaron a 133 pacientes operados de adenocarcinoma de páncreas resecable, de los cuales 34 (25,6%) fueron diagnosticados de OS siguiendo criterios de imagen para detectar sarcopenia e IMC para detectar obesidad, encontrando una reducción significativa en la supervivencia y mayores tasas de complicaciones²⁰². Sin embargo, no todos los estudios publicados muestran esta asociación entre OS y resultados. Lodewick y colaboradores, en un estudio que incluyó a 171 pacientes que se sometieron a cirugía por metástasis hepáticas colorrectales, de los cuales 49 (28,7 %) fueron diagnosticados con OS según criterios de imagen y porcentaje de grasa corporal, no encontraron asociación entre OS y tasas de complicaciones, SLE o SG¹⁸⁶.

En cirugía de cáncer gástrico, Nishigori y colaboradores demostraron que la OS era un factor de riesgo independiente para la infección del sitio quirúrgico después de una gastrectomía total laparoscópica en un estudio con 157 pacientes, de los cuales 45 (24%) fueron clasificados como obesos sarcopénicos según criterios de imagen¹⁹². En un estudio reciente en población asiática, Zhang et al. incluyeron a 636 pacientes, de los cuales 39 (6,1%) fueron considerados OS siguiendo criterios de imagen y físicos para definir sarcopenia y criterios de imagen e índice de masa corporal para definir obesidad y encontraron que la OS se asoció significativamente con complicaciones postoperatorias graves en pacientes sometidos a cirugía radical por cáncer gástrico²⁰⁵.

En el presente estudio, llevamos a cabo tres análisis separados de la composición corporal para garantizar que nuestros hallazgos tuvieran validez interna. Primero, los pacientes se clasificaron en 1 de 2 grupos: sarcopenia y no sarcopenia; no hubo diferencias significativas en los resultados a corto y largo plazo entre los pacientes sarcopénicos y no sarcopénicos. En segundo lugar, la obesidad sola, medida como área de grasa visceral, no se relacionó con una peor SG, SLE y tasas de complicaciones postoperatorias, encontrando que solo 3 pacientes en nuestra serie fallecieron por causas relacionadas con la obesidad. En tercer lugar, en el análisis por cuatro categorías de composición corporal: NN, NS, ON y OS, ninguna de las categorías fue un factor pronóstico negativo. Al dividir a los sujetos en 4 grupos, pudimos investigar con mayor precisión un factor de riesgo independiente de muerte y recurrencia del cáncer gástrico después de una gastrectomía con intención curativa.

Los resultados de este estudio contrastan con muchos de los estudios publicados previamente sobre la influencia de la composición corporal en los resultados a corto y largo plazo en otras poblaciones oncológicas quirúrgicas. La explicación de estas diferencias puede ser la heterogeneidad metodológica observada en estudios previos de composición corporal y oncología médica y quirúrgica. Por un lado, se ha determinado que el uso del IMC para definir la obesidad no refleja bien la distribución de la grasa intracorpórea y no distingue entre la adiposidad periférica y abdominal²¹⁷. Las áreas de tejido lumbar han sido validadas como linealmente relacionadas con la cantidad de grasa esquelética, músculo y tejido adiposo visceral en todo el cuerpo²¹⁸. Sin embargo, muchos de estos estudios utilizan el ombligo como punto de referencia, lo que resulta en un error de medición porque es un punto de referencia no estático. Por otro lado, existe una falta de consenso sobre los puntos de corte específicos utilizados para definir la sarcopenia y la obesidad visceral como variables dicotómicas²¹⁹. En nuestro estudio, utilizamos criterios de imagen con puntos de corte validados para la población occidental para definir la composición corporal¹³⁷, y se excluyeron a los pacientes con enfermedad metastásica de nuestra serie.

Este estudio mostró una alta prevalencia de OS (27,7%) en pacientes con cáncer gástrico sometidos a cirugía. La prevalencia de OS previamente publicada

en otras poblaciones oncológicas quirúrgicas varió de 2 a 29%^{137,186,192,203,205,210,211,212}. Esta gran variabilidad podría atribuirse a métodos y criterios inconsistentes utilizados para identificar OS, limitaciones relacionadas con el tamaño de la muestra y con las técnicas que se utilizan para evaluar la composición corporal¹⁹⁴, como lo demostraron Reisinger et al.²¹² en pacientes con cáncer de esófago en los que se comparó la prevalencia de OS utilizando dos criterios diferentes. Solo el 2% de los pacientes fueron clasificados como OS según el punto de corte de Prado et al.¹³⁷ y el IMC > 30 kg/m²; sin embargo, cuando se usaron los mismos criterios para definir sarcopenia pero la definición de obesidad se basó en el punto de corte para la grasa visceral en L3¹⁹³, la prevalencia de OS aumentó al 17%.

Nuestros datos mostraron que los pacientes con cáncer gástrico con OS preoperatoria no tenían una tasa más alta de complicaciones postoperatorias en comparación con las otras categorías de composición corporal. Estos hallazgos están en la línea de lo publicado por varios autores en otros tipos de cáncer^{186,212}; sin embargo, contrasta con los resultados reportados en otros estudios en los que la OS se asoció con mayor morbilidad postoperatoria, tanto en pacientes con cáncer gástrico^{192,205} como en otras poblaciones oncológicas^{202,203,211}. Por otro lado, nuestros resultados de supervivencia mostraron que ninguna categoría de composición corporal, incluida la OS, se asoció con peores resultados a largo plazo en pacientes con cáncer gástrico. Sin embargo, como se mencionó anteriormente, la heterogeneidad de los métodos utilizados para categorizar a los pacientes como OS limita la capacidad de comparar los resultados informados por los otros autores.

También cabe destacar que, en nuestra serie, el 54% de los pacientes fueron sometidos a una linfadenectomía D1+. A pesar de que actualmente el estándar de oro de la linfadenectomía en el cáncer gástrico es el D2 sin restricción por edad o presencia de comorbilidades⁷¹, varios grupos han demostrado que, tras la linfadenectomía extendida, la supervivencia global en pacientes ancianos con alta comorbilidad no tiene un claro beneficio debido al alto riesgo de complicaciones perioperatorias^{220,221}. En nuestra institución, la decisión de la extensión de la linfadenectomía se basó en el comité multidisciplinario

preoperatorio; aquellos pacientes identificados como de alto riesgo (mayores e importantes comorbilidades) fueron seleccionados para ser sometidos a una linfadenectomía D1+. La presencia de obesidad no determinó el tipo de disección linfática, lo que se refleja en que la distribución entre los grupos de composición corporal es homogénea.

Nuestro análisis multivariado indicó que el estadio tumoral avanzado fue el indicador más fuerte de mal pronóstico, lo cual es consistente con datos previos^{222,223}. En segundo lugar, la pérdida de peso preoperatoria fue un factor pronóstico independiente para la SG y la SSE, como lo publicaron previamente otros autores^{224,225}, incluso considerándose un predictor de resultados superior a otros índices basados en la nutrición para identificar pacientes con cáncer gástrico de alto riesgo²²⁶. En tercer lugar, los pacientes con mayor tasa de comorbilidad, determinada por el ASA, tenían una peor SG, similares resultados fueron publicados previamente en otras poblaciones quirúrgicas oncológicas²²⁷. En cuarto lugar, los resultados indican que los pacientes sometidos a reintervención quirúrgica tienen una peor SG, lo que también ha sido descrito previamente²²⁸. Se han planteado varias razones para explicar estos hallazgos en pacientes con complicaciones postoperatorias, como no recibir²²⁹ o postponer la quimioterapia adyuvante²³⁰, así como el aumento del estrés perioperatorio²³¹, todos ellos relacionados con una peor supervivencia. En quinto lugar, un índice neutrófilos/linfocitos elevado se relacionó con una peor SLE, como se ha publicado en estudios previos^{232,233}. El NLR es un indicador de la respuesta inflamatoria sistémica que se ha correlacionado con la progresión del cáncer gástrico en varios estudios^{234,235}.

Por otra parte, los resultados de este estudio muestran que el estado nutricional previo a la intervención fue el único predictor preoperatorio modificable de mal pronóstico, por lo que creemos que los esfuerzos para tratar a estos pacientes deben seguir encaminados hacia un diagnóstico precoz, soporte nutricional precoz, adecuada estadificación y técnica quirúrgica adecuada, procurando evitar complicaciones.

En la actualidad, no existen estudios que hayan investigado la influencia de la OS en la evolución oncológica de estos pacientes, ni estudios en población

occidental. Este estudio retrospectivo es el primero en investigar el impacto de OS en el resultado a largo plazo de los pacientes sometidos a cirugía por cáncer gástrico con intención curativa y ha sido publicado en el año 2020 en la revista *Journal of Gastrointestinal Surgery*²³⁶. Se adjunta el artículo en la sección anexos siendo reproducido con permiso de Springer Nature..

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. Primero, fue un estudio retrospectivo, por lo tanto, no se pudieron controlar posibles sesgos de selección y factores de confusión entre las variables en estudio. En segundo lugar, esta investigación fue realizada con datos de pacientes de un solo centro, con un tamaño de muestra relativamente pequeño. En tercer lugar, los valores de corte para la sarcopenia siguen siendo controvertidos. Sin embargo, los valores de corte propuestos por Prado y colaboradores utilizados en este estudio son ampliamente utilizados para diagnosticar individuos con sarcopenia en otras poblaciones oncológicas quirúrgicas y se aceptan para el diagnóstico de caquexia asociada con cáncer¹³⁷. En cuarto lugar, no pudimos recopilar datos sobre otros parámetros de fragilidad, incluida la fuerza de prensión y los niveles de agotamiento, como parte de la definición de sarcopenia, junto con la masa muscular esquelética, debido al diseño retrospectivo del estudio.

Los datos obtenidos de este estudio abren nuevas líneas de investigación en el tema de la evaluación de la composición corporal en los pacientes oncológicos y más concretamente en el cáncer gástrico. En este sentido, sería importante estudiar el efecto de la OS en una cohorte más grande, preferiblemente multicéntrica o a escala nacional. La inclusión multicéntrica de pacientes permitiría obtener un mayor tamaño muestral y mejorar la potencia del análisis estadístico. Otro aspecto importante para tener en cuenta en futuras investigaciones sería la inclusión de aspectos funcionales, como la pérdida de la función y fuerza muscular, en la definición de OS, ya que la pérdida de masa muscular es solo un aspecto del deterioro funcional que presentan estos pacientes. Por último, es necesario definir puntos de corte específicos para la definición de OS en las diferentes poblaciones según el tipo de cáncer, lo cual permitirá estandarizar los criterios diagnósticos y extraer conclusiones más precisas sobre el papel pronóstico de la OS en oncología.

En conclusión, en nuestro estudio la OS no se asoció con un peor resultado después de la cirugía del cáncer gástrico. Son necesarios futuros estudios para determinar el valor pronóstico de la medición de la composición corporal preoperatoria en pacientes con cáncer gástrico.

CONCLUSIONES

- 1) La obesidad sarcopénica preoperatoria no afectó significativamente los resultados postoperatorios ni la supervivencia de los pacientes intervenidos por cáncer gástrico con intención curativa.
- 2) La obesidad preoperatoria no afectó significativamente los resultados postoperatorios ni la supervivencia de los pacientes intervenidos por cáncer gástrico con intención curativa.
- 3) La sarcopenia preoperatoria no afectó significativamente los resultados postoperatorios ni la supervivencia tras resección curativa por cáncer gástrico.
- 4) Tanto el estadio patológico de la enfermedad, clasificada según el TNM, como la pérdida de peso preoperatoria mayor del 10%, son factores pronósticos de supervivencia global y libre de enfermedad en los pacientes con resección curativa por cáncer gástrico. La presencia de comorbilidad elevada, determinada por la clasificación ASA III, es factor pronóstico de supervivencia global tras resección curativa por cáncer gástrico. Tanto la edad avanzada como la relación neutrófilos/linfocitos son factores pronósticos de supervivencia libre de enfermedad en pacientes intervenidos por cáncer gástrico con intención curativa.

8. BIBLIOGRAFÍA

8 BIBLIOGRAFIA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209-249.
2. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al (2020). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>, accessed [24 August 2021]
3. Waddell T, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D; European Society for Medical Oncology (ESMO); European Society of Surgical Oncology (ESSO); European Society of Radiotherapy and Oncology (ESTRO). Gastric cancer: ESMO-ESSO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013 Oct;24 Suppl 6:vi57-63.
4. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand*. 1965;64:31-49.
5. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, eds. WHO Classification of Tumours of the Digestive System, 4th Edition. IARC Press, Lyon, 2010 pp. 13-4.
6. Ajani JA, Lee J, Sano T, Janjigian YY, Fan D, Song S. Gastric adenocarcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Jun 1;3:17036.
7. Rugge M, Correa P, Dixon MF, Fiocca R, Hattori T, Lechago J, et al. Gastric mucosal atrophy: interobserver consistency using new criteria for classification and grading. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002 Jul;16(7):1249-59.
8. Kapadia CR. Gastric atrophy, metaplasia, and dysplasia: a clinical perspective. *J Clin Gastroenterol*. 2003 May-Jun;36(5 Suppl):S29-36; discussion S61-2.
9. Genta RM. Review article: Gastric atrophy and atrophic gastritis--nebulous concepts in search of a definition. *Aliment Pharmacol Ther*. 1998 Feb;12 Suppl 1:17-23.

10. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process--First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res.* 1992 Dec 15;52(24):6735-40.
11. Carneiro F, Machado JC, David L, Reis C, Nogueira AM, Sobrinho-Simões M. Current thoughts on the histopathogenesis of gastric cancer. *Eur J Cancer Prev.* 2001 Feb;10(1):101-2.
12. Kuipers EJ. Pernicious Anemia, Atrophic Gastritis, and the Risk of Cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015 Dec;13(13):2290-2.
13. Ming SC. Cellular and molecular pathology of gastric carcinoma and precursor lesions: A critical review. *Gastric Cancer.* 1998 Dec;1(1):31-50.
14. Roder DM. The epidemiology of gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2002;5 Suppl 1:5-11.
15. La Vecchia C, Negri E, Franceschi S, Gentile A. Family history and the risk of stomach and colorectal cancer. *Cancer.* 1992 Jul 1;70(1):50-5.
16. Oliveira C, Pinheiro H, Figueiredo J, Seruca R, Carneiro F. Familial gastric cancer: genetic susceptibility, pathology, and implications for management. *Lancet Oncol.* 2015 Feb;16(2):e60-70.
17. Fitzgerald RC, Hardwick R, Huntsman D, Carneiro F, Guilford P, Blair V, et al; International Gastric Cancer Linkage Consortium. Hereditary diffuse gastric cancer: updated consensus guidelines for clinical management and directions for future research. *J Med Genet.* 2010 Jul;47(7):436-44.
18. Lim YC, di Pietro M, O'Donovan M, Richardson S, Debiram I, Dwerryhouse S, et al. Prospective cohort study assessing outcomes of patients from families fulfilling criteria for hereditary diffuse gastric cancer undergoing endoscopic surveillance. *Gastrointest Endosc.* 2014 Jul;80(1):78-87.
19. Oliveira C, Seruca R, Hoogerbrugge N, Ligtenberg M, Carneiro F. Clinical utility gene card for: Hereditary diffuse gastric cancer (HDGC). *Eur J Hum Genet.* 2013 Aug;21(8).
20. Fenoglio-Preiser C, Carneiro F, Correa P, et al. Gastric carcinoma. En: Hamilton S, Aatolnin L, eds. *Pathology and Genetics. Tumors of Digestive System*, vol 1. Lyon, France: Lyon Press; 2000. P. 37-52.
21. González CA, Pera G, Agudo A, Bueno-de-Mesquita HB, Ceroti M, Boeing H, et al. Fruit and vegetable intake and the risk of stomach and oesophagus

- adenocarcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST). *Int J Cancer*. 2006 May 15;118(10):2559-66.
22. Pelucchi C, Tramacere I, Bertuccio P, Tavani A, Negri E, La Vecchia C. Dietary intake of selected micronutrients and gastric cancer risk: an Italian case-control study. *Ann Oncol*. 2009 Jan;20(1):160-5.
 23. Kato S, Tsukamoto T, Mizoshita T, Tanaka H, Kumagai T, Ota H, et al. High salt diets dose-dependently promote gastric chemical carcinogenesis in *Helicobacter pylori*-infected Mongolian gerbils associated with a shift in mucin production from glandular to surface mucous cells. *Int J Cancer*. 2006 Oct 1;119(7):1558-66.
 24. Chen SY, Liu TY, Shun CT, Wu MS, Lu TH, Lin JT, et al. Modification effects of GSTM1, GSTT1 and CYP2E1 polymorphisms on associations between raw salted food and incomplete intestinal metaplasia in a high-risk area of stomach cancer. *Int J Cancer*. 2004 Feb 10;108(4):606-12.
 25. Sjødahl K, Jia C, Vatten L, Nilsen T, Hveem K, Lagergren J. Salt and gastric adenocarcinoma: a population-based cohort study in Norway. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008 Aug;17(8):1997-2001.
 26. Ramón JM, Serra L, Cerdó C, Oromí J. Dietary factors and gastric cancer risk. A case-control study in Spain. *Cancer*. 1993 Mar 1;71(5):1731-5.
 27. Gore RM. Gastric cancer. Clinical and pathologic features. *Radiol Clin North Am*. 1997 Mar;35(2):295-310.
 28. Huang XE, Tajima K, Hamajima N, Kodera Y, Yamamura Y, Xiang J, et al. Effects of dietary, drinking, and smoking habits on the prognosis of gastric cancer. *Nutr Cancer*. 2000;38(1):30-6.
 29. Shikata K, Doi Y, Yonemoto K, Arima H, Ninomiya T, Kubo M, et al. Population-based prospective study of the combined influence of cigarette smoking and *Helicobacter pylori* infection on gastric cancer incidence: the Hisayama Study. *Am J Epidemiol*. 2008 Dec 15;168(12):1409-15.
 30. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7-14 June 1994. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 1994;61:1-241.
 31. Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med*. 2002 Oct 10;347(15):1175-86.

32. Baik SC, Youn HS, Chung MH, Lee WK, Cho MJ, Ko GH, et al. Increased oxidative DNA damage in *Helicobacter pylori*-infected human gastric mucosa. *Cancer Res.* 1996 Mar 15;56(6):1279-82.
33. Farinati F, Cardin R, Cassaro M, Bortolami M, Nitti D, Tieppo C, et al. *Helicobacter pylori*, inflammation, oxidative damage and gastric cancer: a morphological, biological and molecular pathway. *Eur J Cancer Prev.* 2008 Jun;17(3):195-200.
34. Fu S, Ramanujam KS, Wong A, Fantry GT, Drachenberg CB, James SP, et al. Increased expression and cellular localization of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase 2 in *Helicobacter pylori* gastritis. *Gastroenterology.* 1999 Jun;116(6):1319-29.
35. Machado AM, Figueiredo C, Touati E, Máximo V, Sousa S, et al. *Helicobacter pylori* infection induces genetic instability of nuclear and mitochondrial DNA in gastric cells. *Clin Cancer Res.* 2009 May 1;15(9):2995-3002.
36. Sobala GM, Schorah CJ, Shires S, Lynch DA, Gallacher B, Dixon MF, et al. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on gastric juice ascorbic acid concentrations. *Gut.* 1993 Aug;34(8):1038-41.
37. Milne AN, Carneiro F, O'Morain C, Offerhaus GJ. Nature meets nurture: molecular genetics of gastric cancer. *Hum Genet.* 2009 Nov;126(5):615-28.
38. Gore RM, Levine MS, Ghahremani GG, Miller FH. Gastric cancer. Radiologic diagnosis. *Radiol Clin North Am.* 1997 Mar;35(2):311-29.
39. Livingston E. Stomach and duodenum. In: Norton J, Bollinger R, Chang A, et al., eds. *Surgery, Basic Science and Clinical Evidence.* New York: Springer-Verlag; 2001: 489-515.
40. Albert C. Clinical Aspects of Gastric Cancer. *Gastrointestinal Cancers: Biology, Diagnosis, and Therapy.* Philadelphia: Lippincot-Raven; 1995:197-216.
41. Karpeh MS Jr, Brennan MF. Gastric carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 1998 Oct-Nov;5(7):650-6.
42. Sadowski DC, Rabeneck L. Gastric ulcers at endoscopy: brush, biopsy, or both? *Am J Gastroenterol.* 1997 Apr;92(4):608-13.
43. Willis S, Truong S, Gribnitz S, Fass J, Schumpelick V. Endoscopic ultrasonography in the preoperative staging of gastric cancer: accuracy and impact on surgical therapy. *Surg Endosc.* 2000 Oct;14(10):951-4.

44. Dicken BJ, Bigam DL, Cass C, Mackey JR, Joy AA, Hamilton SM. Gastric adenocarcinoma: review and considerations for future directions. *Ann Surg*. 2005 Jan;241(1):27-39.
45. Halvorsen RA Jr, Yee J, McCormick VD. Diagnosis and staging of gastric cancer. *Semin Oncol*. 1996 Jun;23(3):325-35.
46. Kuntz C, Herfarth C. Imaging diagnosis for staging of gastric cancer. *Semin Surg Oncol*. 1999 Sep;17(2):96-102.
47. Mönig SP, Zirbes TK, Schröder W, Baldus SE, Lindemann DG, Dienes HP, et al. Staging of gastric cancer: correlation of lymph node size and metastatic infiltration. *AJR Am J Roentgenol*. 1999 Aug;173(2):365-7.
48. Angelelli G, Ianora AA, Scardapane A, Pedote P, Memeo M, Rotondo A. Role of computerized tomography in the staging of gastrointestinal neoplasms. *Semin Surg Oncol*. 2001 Mar;20(2):109-21.
49. Ikoma N, Blum M, Chiang YJ, Estrella JS, Roy-Chowdhuri S, Fournier K, et al. Yield of Staging Laparoscopy and Lavage Cytology for Radiologically Occult Peritoneal Carcinomatosis of Gastric Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2016 Dec;23(13):4332-4337.
50. Ajani JA, In H, Sano T, Gaspar LE, Erasmus JJ, Tang LH, et al. en *AJCC Cancer Staging Manual 8th edn* (eds Amin, M. B., Edge, S. B., Greene, F. L. et al.) 203–220 (Springer, New York, NY, 2017).
51. Adachi Y, Yasuda K, Inomata M, Sato K, Shiraishi N, Kitano S. Pathology and prognosis of gastric carcinoma: well versus poorly differentiated type. *Cancer*. 2000 Oct 1;89(7):1418-24.
52. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin*. 2022 Jan;72(1):7-33.
53. Wagner AD, Unverzagt S, Grothe W, Kleber G, Grothey A, Haerting J, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Mar 17;(3):CD004064.
54. Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, et al; Upper Gastrointestinal Clinical Studies Group of the National Cancer Research Institute of the United Kingdom. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med*. 2008 Jan 3;358(1):36-46.

55. Kang YK, Kang WK, Shin DB, Chen J, Xiong J, Wang J, et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. *Ann Oncol.* 2009 Apr;20(4):666-73.
56. Boku N, Yamamoto S, Fukuda H, Shirao K, Doi T, Sawaki A, et al; Gastrointestinal Oncology Study Group of the Japan Clinical Oncology Group. Fluorouracil versus combination of irinotecan plus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer: a randomised phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2009 Nov;10(11):1063-9.
57. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, et al; V325 Study Group. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol.* 2006 Nov 1;24(31):4991-7.
58. Dank M, Zaluski J, Barone C, Valvere V, Yalcin S, Peschel C, et al. Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. *Ann Oncol.* 2008 Aug;19(8):1450-1457.
59. Koizumi W, Narahara H, Hara T, Takagane A, Akiya T, Takagi M, et al. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. *Lancet Oncol.* 2008 Mar;9(3):215-21.
60. Narahara H, Iishi H, Imamura H, Tsuburaya A, Chin K, Imamoto H, et al. Randomized phase III study comparing the efficacy and safety of irinotecan plus S-1 with S-1 alone as first-line treatment for advanced gastric cancer (study GC0301/TOP-002). *Gastric Cancer.* 2011 Mar;14(1):72-80.
61. Ajani JA, Rodriguez W, Bodoky G, Moiseyenko V, Lichinitser M, Gorbunova V, et al. Multicenter phase III comparison of cisplatin/S-1 with cisplatin/infusional fluorouracil in advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma study: the FLAGS trial. *J Clin Oncol.* 2010 Mar 20;28(9):1547-53.
62. Koizumi W, Kim YH, Fujii M, Kim HK, Imamura H, Lee KH, et al; JACCRO and KCSG Study Group. Addition of docetaxel to S-1 without platinum prolongs

- survival of patients with advanced gastric cancer: a randomized study (START). *J Cancer Res Clin Oncol*. 2014 Feb;140(2):319-28.
63. Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Bichev D, Deist T, Hinke A, Breithaupt K, et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer--a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Eur J Cancer*. 2011 Oct;47(15):2306-14.
64. Kang JH, Lee SI, Lim DH, Park KW, Oh SY, Kwon HC, et al. Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: a randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone. *J Clin Oncol*. 2012 May 1;30(13):1513-8.
65. Ford HE, Marshall A, Bridgewater JA, Janowitz T, Coxon FY, Wadsley J, et al; COUGAR-02 Investigators. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014 Jan;15(1):78-86.
66. Hironaka S, Ueda S, Yasui H, Nishina T, Tsuda M, Tsumura T, et al. Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial. *J Clin Oncol*. 2013 Dec 10;31(35):4438-44.
67. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al; ToGA Trial Investigators. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2010 Aug 28;376(9742):687-97.
68. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C, et al; REGARD Trial Investigators. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2014 Jan 4;383(9911):31-39.
69. Gotoda T, Yanagisawa A, Sasako M, Ono H, Nakanishi Y, Shimoda T, et al. Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with

- a large number of cases at two large centers. *Gastric Cancer*. 2000 Dec;3(4):219-225.
70. Gotoda T, Iwasaki M, Kusano C, Seewald S, Oda I. Endoscopic resection of early gastric cancer treated by guideline and expanded National Cancer Centre criteria. *Br J Surg*. 2010 Jun;97(6):868-71.
71. Smyth EC, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D; ESMO Guidelines Committee. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016 Sep;27(suppl 5):v38-v49.
72. Postlewait LM, Maithel SK. The importance of surgical margins in gastric cancer. *J Surg Oncol*. 2016 Mar;113(3):277-82.
73. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver.3). *Gastric Cancer*. 2011;14(2):113-123.
74. Griffin SM, Raimes SI, Shenfine J. *Oesophagogastric surgery*. 5th ed. Amsterdam: Elsevier, 2014.
75. Ahmad SA, Xia BT, Bailey CE, Abbott DE, Helmink BA, Daly MC, et al. An update on gastric cancer. *Curr Probl Surg*. 2016 Oct;53(10):449-90.
76. Zong L, Chen P. Billroth I vs. Billroth II vs. Roux-en-Y following distal gastrectomy: a meta-analysis based on 15 studies. *Hepatogastroenterology*. 2011 Jul-Aug;58(109):1413-24.
77. Migita K, Takayama T, Matsumoto S, Wakatsuki K, Enomoto K, Tanaka T, et al. Risk factors for esophagojejunal anastomotic leakage after elective gastrectomy for gastric cancer. *J Gastrointest Surg*. 2012 Sep;16(9):1659-65.
78. Brar SS, Seevaratnam R, Cardoso R, Yohanathan L, Law C, Helyer L, et al. Multivisceral resection for gastric cancer: a systematic review. *Gastric Cancer*. 2012 Sep;15 Suppl 1:S100-7.
79. Villanueva MT. Gastric cancer: a master KLASS in laparoscopic gastrectomy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014 Mar;11(3):119.
80. Kitano S, Shiraishi N, Fujii K, Yasuda K, Inomata M, Adachi Y. A randomized controlled trial comparing open vs laparoscopy-assisted distal gastrectomy for the treatment of early gastric cancer: an interim report. *Surgery*. 2002 Jan;131(1 Suppl):S306-11.
81. Hyung WJ, Yang HK, Park YK, Lee HJ, An JY, Kim W, et al; Korean Laparoendoscopic Gastrointestinal Surgery Study Group. Long-Term

- Outcomes of Laparoscopic Distal Gastrectomy for Locally Advanced Gastric Cancer: The KLASS-02-RCT Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol*. 2020 Oct 1;38(28):3304-3313.
82. Oh Y, Kim MS, Lee YT, Lee CM, Kim JH, Park S. Laparoscopic total gastrectomy as a valid procedure to treat gastric cancer: a meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2020 Jan;46(1):33-43.
83. Yoshida K, Honda M, Kumamaru H, Kodera Y, Kakeji Y, Hiki N, et al. Surgical outcomes of laparoscopic distal gastrectomy compared to open distal gastrectomy: A retrospective cohort study based on a nationwide registry database in Japan. *Ann Gastroenterol Surg*. 2017 Dec 22;2(1):55-64.
84. Hiki N, Honda M, Etoh T, Yoshida K, Kodera Y, Kakeji Y, et al. Higher incidence of pancreatic fistula in laparoscopic gastrectomy. Real-world evidence from a nationwide prospective cohort study. *Gastric Cancer*. 2018 Jan;21(1):162-170.
85. Kodera Y, Yoshida K, Kumamaru H, Kakeji Y, Hiki N, Etoh T, et al. Introducing laparoscopic total gastrectomy for gastric cancer in general practice: a retrospective cohort study based on a nationwide registry database in Japan. *Gastric Cancer*. 2019 Jan;22(1):202-213.
86. Guerrini GP, Esposito G, Magistri P, Serra V, Guidetti C, Olivieri T, et al. Robotic versus laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: the largest meta-analysis. *Int J Surg*. 2020;82:210-28.
87. Ojima T, Nakamura M, Hayata K, Kitadani J, Katsuda M, Yakeuchi A, et al. Short-term outcomes of robotic gastrectomy vs laparoscopic gastrectomy for patients with gastric cancer: a randomized clinical trial. *JAMA Surg*. 2021 Oct 1;156(10):954-963.
88. Akagi T, Shiraishi N, Kitano S. Lymph node metastasis of gastric cancer: Cancers (Basel). 2011;3(2):2141-2159.
89. Karpeh MS, Leon L, Klimstra D, Brennan MF. Lymph node staging in gastric cancer: is location more important than number? An analysis of 1,038 patients. *Ann Surg*. 2000;232(3):362-371.

90. Wagner PK, Ramaswamy A, Ruschoff J, Schmitz-Moormann P, Rothmund M. Lymph node counts in the upper abdomen: anatomical basis for lymphadenectomy in gastric cancer. *Br J Surg*. 1991;78(7):825-827.
91. Roukos DH, Kappas AM. Targeting the optimal extent of lymph node dissection for gastric cancer. *J Surg Oncol*. 2002;81(2):59-62.
92. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English Edition. *Gastric Cancer*. 2011;14(2):101-112
93. Schmidt B, Toon SS. D1 versus D2 lymphadenectomy for gastric cancer. *J Surg Oncol*. 2013;107(3):259-264.
94. Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, van de Velde CJ, Welvaart K, Songun I, et al; Dutch Gastric Cancer Group. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med*. 1999 Mar 25;340(12):908-14.
95. Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, Bancewicz J, Craven J, Joypaul V, et al. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. Surgical Co-operative Group. *Br J Cancer*. 1999 Mar;79(9-10):1522-30.
96. Degiuli M, Sasako M, Ponti A, Calvo F. Survival results of a multicentre phase II study to evaluate D2 gastrectomy for gastric cancer. *Br J Cancer*. 2004. 90, 1727-1732.
97. Degiuli M, Sasako M, Ponti A, Vendrame A, Tomatis M, Mazza C, et al; Italian Gastric Cancer Study Group. Randomized clinical trial comparing survival after D1 or D2 gastrectomy for gastric cancer. *Br J Surg*. 2014 Jan;101(2):23-31.
98. Yu W, Choi GS, Chung HY. Randomized clinical trial of splenectomy versus splenic preservation in patients with proximal gastric cancer. *Br J Surg*. 2006 May;93(5):559-63.
99. Hira M, Kurokawa Y, Fujita J, Imamura H, Fujiwara Y, Kimura Y, et al; Osaka University Clinical Research Group for Gastroenterological Study. Long-term outcomes after prophylactic bursectomy in patients with resectable gastric cancer: Final analysis of a multicenter randomized controlled trial. *Surgery*. 2015 Jun;157(6):1099-105.
100. Sano T, Sasako M, Mizusawa J, Yamamoto S, Katai H, Yoshikawa T, et al; Stomach Cancer Study Group of the Japan Clinical Oncology Group.

- Randomized Controlled Trial to Evaluate Splenectomy in Total Gastrectomy for Proximal Gastric Carcinoma. *Ann Surg.* 2017 Feb;265(2):277-283.
101. Biffi R, Chiappa A, Luca F, Pozzi S, Lo Faso F, Cenciarelli S, et al. Extended lymph node dissection without routine spleno-pancreatectomy for treatment of gastric cancer: low morbidity and mortality rates in a single center series of 250 patients. *J Surg Oncol.* 2006 Apr 1;93(5):394-400.
 102. Ajani J, Bentrem D, Besh S, D'Amico T, Das P, Denlinger C, et al. Gastric Cancer, version 2.2013. *J Natl Compr Cancer Netw.* 2013;11:531-546.
 103. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, et al, MAGIC Trial Participants. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med.* 2006 Jul 6;355(1):11-20.
 104. Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouché O, Lebreton G, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol.* 2011 May 1;29(13):1715-21.
 105. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, Goetze TO, Meiler J, Kasper S, et al; FLOT4-AIO Investigators. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet.* 2019 May 11;393(10184):1948-1957.
 106. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med.* 2001 Sep 6;345(10):725-30.
 107. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, Kinoshita T, Fujii M, Nashimoto A, et al; ACTS-GC Group. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med.* 2007 Nov 1;357(18):1810-20.
 108. Sasako M, Sakuramoto S, Katai H, Kinoshita T, Furukawa H, Yamaguchi T, et al. Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer. *J Clin Oncol.* 2011 Nov 20;29(33):4387-93.

109. Bang YJ, Kim YW, Yang HK, Chung HC, Park YK, Lee KH, et al; CLASSIC trial investigators. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2012 Jan 28;379(9813):315-21.
110. GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) Group, Paoletti X, Oba K, Burzykowski T, Michiels S, Ohashi Y, Pignon JP, et al. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. *JAMA*. 2010 May 5;303(17):1729-37.
111. Cederholm T, Barazzoni P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr*. 2017;36(1):49-64.
112. Wie GA, Cho YA, Kim SY, Kim SM, Bae JM, Joung H. Prevalence and risk factors of malnutrition among cancer patients according to tumor location and stage in the National Cancer Center in Korea. *Nutrition*. 2010 Mar;26(3):263-8.
113. Hebuterne X, Lemaire E, Michallet M, de Montreuil CB, Schneider SM, Goldwasser F. Prevalence of malnutrition and current use of nutrition support in patients with cancer. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2014;38(2):196-204.
114. Silva FR, de Oliveira MG, Souza AS, Figueroa JN, Santos CS. Factors associated with malnutrition in hospitalized cancer patients: a cross-sectional study. *Nutr J*. 2015 Dec 10;14:123.
115. Mariette C, De Botton ML, Piessen G. Surgery in esophageal and gastric cancer patients: what is the role for nutrition support in your daily practice? *Ann Surg Oncol*. 2012 Jul;19(7):2128-34.
116. Fukuda Y, Yamamoto K, Hirao M, Nishikawa K, Maeda S, Haraguchi N, et al. Prevalence of Malnutrition Among Gastric Cancer Patients Undergoing Gastrectomy and Optimal Preoperative Nutritional Support for Preventing Surgical Site Infections. *Ann Surg Oncol*. 2015 Dec;22 Suppl 3:S778-85.
117. Andreyev HJ, Norman AR, Oates J, Cunningham D. Why do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancies? *Eur J Cancer*. 1998 Mar;34(4):503-9.
118. 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 May;12(5):489-95.

119. Porporato PE. Understanding cachexia as a cancer metabolism syndrome. *Oncogenesis*. 2016 Feb 22;5(2):e200.
120. Argilés JM, Busquets S, Stemmler B, López-Soriano FJ. Cancer cachexia: understanding the molecular basis. *Nat Rev Cancer*. 2014 Nov;14(11):754-62.
121. 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*. 1980 Oct;69(4):491-7.
122. Arthur ST, Van Doren BA, Roy D, Noone JM, Zacherle E, Blanchette CM. Cachexia among US cancer patients. *J Med Econ*. 2016 Sep;19(9):874-80.
123. Chen X, Zeng Y, Huang Y, Xu J, Meng W, Wang X, et al. Preoperative Cachexia predicts poor outcomes in young rather than elderly gastric cancer patients: a prospective study. *Cancer Manag Res*. 2019 Sep 2;11:8101-8110.
124. McCarthy JJ, Esser KA. Anabolic and catabolic pathways regulating skeletal muscle mass. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010 May;13(3):230-5.
125. Rosenberg IH. Sarcopenia: origins and clinical relevance. *J Nutr*. 1997 May;127(5 Suppl):990S-991S.
126. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al; Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019 Jan 1;48(1):16-31.
127. Cruz-Jentoft AJ, Sayer AA. Sarcopenia. *Lancet*. 2019 Jun 29;393(10191):2636-2646.
128. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al; European Working Group on Sarcopenia in Older People. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010 Jul;39(4):412-23.
129. 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 Nov;21(11):1396-1409.

130. Chien MY, Huang TY, Wu YT. Prevalence of sarcopenia estimated using a bioelectrical impedance analysis prediction equation in community-dwelling elderly people in Taiwan. *J Am Geriatr Soc.* 2008 Sep;56(9):1710-5.
131. Colloca G, Di Capua B, Bellieni A, Cesari M, Marzetti E, Velantini V, et al. Musculoskeletal aging, sarcopenia and cancer. *J Geriatr Oncol.* 2019 May;10(3):504-509.
132. Peng P, Hyder O, Firoozmand A, Kneuert P, Schulick RD, Huang D, et al. Impact of sarcopenia on outcomes following resection of pancreatic adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg.* 2012 Aug;16(8):1478-86.
133. Amini N, Spolverato G, Gupta R, Margonis GA, Kim Y, Wagner D, et al. Impact Total Psoas Volume on Short- and Long-Term Outcomes in Patients Undergoing Curative Resection for Pancreatic Adenocarcinoma: a New Tool to Assess Sarcopenia. *J Gastrointest Surg.* 2015 Sep;19(9):1593-602.
134. Joglekar S, Asghar A, Mott SL, Johnson BE, Button AM, Clark E, et al. Sarcopenia is an independent predictor of complications following pancreatectomy for adenocarcinoma. *J Surg Oncol.* 2015 May;111(6):771-5.
135. Smith AB, Deal AM, Yu H, Boyd B, Matthews J, Wallen EM, Pruthi RS, Woods ME, Muss H, Nielsen ME. Sarcopenia as a predictor of complications and survival following radical cystectomy. *J Urol.* 2014 Jun;191(6):1714-20.
136. Psutka SP, Carrasco A, Schmit GD, Moynagh MR, Boorjian SA, Frank I, et al. Sarcopenia in patients with bladder cancer undergoing radical cystectomy: impact on cancer-specific and all-cause mortality. *Cancer.* 2014 Sep 15;120(18):2910-8.
137. 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 Jul;9(7):629-35.
138. Baracos VE, Reiman T, Mourtzakis M, Gioulbasanis I, Antoun S. Body composition in patients with non-small cell lung cancer: a contemporary view of cancer cachexia with the use of computed tomography image analysis. *Am J Clin Nutr.* 2010 Apr;91(4):1133S-1137S.
139. 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 Apr 20;31(12):1539-47.
140. Lanic H, Kraut-Tauzia J, Modzelewski R, Clatot F, Mareschal S, Picquetot JM, et al. Sarcopenia is an independent prognostic factor in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. *Leuk Lymphoma*. 2014 Apr;55(4):817-23.
141. Janssen I, Heymsfield SB, Baumgartner RN, Ross R. Estimation of skeletal muscle mass by bioelectrical impedance analysis. *J Appl Physiol* (1985). 2000 Aug;89(2):465-71.
142. Kyle UG, Genton L, Slosman DO, Pichard C. Fat-free and fat mass percentiles in 5225 healthy subjects aged 15 to 98 years. *Nutrition*. 2001 Jul-Aug;17(7-8):534-41.
143. Roubenoff R, Baumgartner RN, Harris TB, Dallal GE, Hannan MT, Economos CD, Stauber PM, Wilson PW, Kiel DP. Application of bioelectrical impedance analysis to elderly populations. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1997 May;52(3):M129-36.
144. Kyle UG, Genton L, Karsegard L, Slosman DO, Pichard C. Single prediction equation for bioelectrical impedance analysis in adults aged 20--94 years. *Nutrition*. 2001 Mar;17(3):248-53.
145. Rolland Y, Czerwinski S, Abellan Van Kan G, Morley JE, Cesari M, Onder G, et al. Sarcopenia: its assessment, etiology, pathogenesis, consequences and future perspectives. *J Nutr Health Aging*. 2008 Aug-Sep;12(7):433-50.
146. 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 Nov;95(5):1851-60.
147. Al Snih S, Markides KS, Ottenbacher KJ, Raji MA. Hand grip strength and incident ADL disability in elderly Mexican Americans over a seven-year period. *Aging Clin Exp Res*. 2004 Dec;16(6):481-6.
148. Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, Glynn RJ, Berkman LF, Blazer DG, et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol*. 1994 Mar;49(2):M85-94.

149. Guralnik JM, Ferrucci L, Pieper CF, Leveille SG, Markides KS, Ostir GV, et al. Lower extremity function and subsequent disability: consistency across studies, predictive models, and value of gait speed alone compared with the short physical performance battery. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2000 Apr;55(4):M221-31.
150. Cesari M, Kritchevsky SB, Newman AB, Simonsick EM, Harris TB, Penninx BW, et al; Health, Aging and Body Composition Study. Added value of physical performance measures in predicting adverse health-related events: results from the Health, Aging And Body Composition Study. *J Am Geriatr Soc.* 2009 Feb;57(2):251-9.
151. Owusu C, Margevicius S, Schluchter M, Koroukian SM, Berger NA. Short Physical Performance Battery, usual gait speed, grip strength and Vulnerable Elders Survey each predict functional decline among older women with breast cancer. *J Geriatr Oncol.* 2017 Sep;8(5):356-362.
152. Mathias S, Nayak US, Isaacs B. Balance in elderly patients: the "get-up and go" test. *Arch Phys Med Rehabil.* 1986 Jun;67(6):387-9.
153. Bean JF, Kiely DK, LaRose S, Alian J, Frontera WR. Is stair climb power a clinically relevant measure of leg power impairments in at-risk older adults? *Arch Phys Med Rehabil.* 2007 May;88(5):604-9.
154. Kazemi-Bajestani SM, Mazurak VC, Baracos V. Computed tomography-defined muscle and fat wasting are associated with cancer clinical outcomes. *Semin Cell Dev Biol.* 2016 Jun;54:2-10.
155. Peterson SJ, Mozer M. Differentiating Sarcopenia and Cachexia Among Patients With Cancer. *Nutr Clin Pract.* 2017 Feb;32(1):30-39.
156. Shachar SS, Williams GR, Muss HB, Nishijima TF. Prognostic value of sarcopenia in adults with solid tumours: A meta-analysis and systematic review. *Eur J Cancer.* 2016 Apr;57:58-67.
157. Prado CM, Maia YL, Ormsbee M, Sawyer MB, Baracos VE. Assessment of nutritional status in cancer--the relationship between body composition and pharmacokinetics. *Anticancer Agents Med Chem.* 2013 Oct;13(8):1197-203.
158. Williams GR, Rier HN, McDonald A, Shachar SS. Sarcopenia & aging in cancer. *J Geriatr Oncol.* 2019 May;10(3):374-377.

159. Su H, Ruan J, Chen T, Lin E, Shi L. 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 Dec 3;19(1):82.
160. Ryan AM, Prado CM, Sullivan ES, Power DG, Daly LE. Effects of weight loss and sarcopenia on response to chemotherapy, quality of life, and survival. *Nutrition*. 2019 Nov-Dec;67-68:110539.
161. Levolger S, van Vugt JL, de Bruin RW, IJzermans JN. Systematic review of sarcopenia in patients operated on for gastrointestinal and hepatopancreatobiliary malignancies. *Br J Surg*. 2015 Nov;102(12):1448-58.
162. Lieffers JR, Bathe OF, Fassbender K, Winget M, Baracos VE. Sarcopenia is associated with postoperative infection and delayed recovery from colorectal cancer resection surgery. *Br J Cancer*. 2012 Sep 4;107(6):931-6.
163. Tan BH, Brammer K, Randhawa N, Welch NT, Parsons SL, James EJ, et al. Sarcopenia is associated with toxicity in patients undergoing neo-adjuvant chemotherapy for oesophago-gastric cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2015 Mar;41(3):333-8.
164. Palmela C, Velho S, Agostinho L, Branco F, Santos M, Santos MP, 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 Mar;17(1):74-87.
165. Shachar SS, Deal AM, Weinberg M, Nyrop KA, Williams GR, Nishijima TF, et al. Skeletal Muscle Measures as Predictors of Toxicity, Hospitalization, and Survival in Patients with Metastatic Breast Cancer Receiving Taxane-Based Chemotherapy. *Clin Cancer Res*. 2017 Feb 1;23(3):658-665.
166. Prado CM, Baracos VE, McCargar LJ, Reiman T, Mourtzakis M, Tonkin K, et al. Sarcopenia as a determinant of chemotherapy toxicity and time to tumor progression in metastatic breast cancer patients receiving capecitabine treatment. *Clin Cancer Res*. 2009 Apr 15;15(8):2920-6.
167. Antoun S, Lanoy E, Albiges-Sauvin L, Escudier B. Clinical implications of body composition assessment by computed tomography in metastatic renal cell carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2014 Mar;14(3):279-88.

168. Pamoukdjian F, Bouillet T, Lévy V, Soussan M, Zelek L, Paillaud E. Prevalence and predictive value of pre-therapeutic sarcopenia in cancer patients: A systematic review. *Clin Nutr.* 2018 Aug;37(4):1101-1113.
169. Gibson DJ, Burden ST, Strauss BJ, Todd C, Lal S. The role of computed tomography in evaluating body composition and the influence of reduced muscle mass on clinical outcome in abdominal malignancy: a systematic review. *Eur J Clin Nutr.* 2015 Oct;69(10):1079-86.
170. Nishigori T, Obama K, Sakai Y. Assessment of body composition and impact of sarcopenia and sarcopenic obesity in patients with gastric cancer. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2020 Apr 5;5:22.
171. Wang SL, Zhuang CL, Huang DD, Pang WY, Lou N, Chen FF, et al. Sarcopenia Adversely Impacts Postoperative Clinical Outcomes Following Gastrectomy in Patients with Gastric Cancer: A Prospective Study. *Ann Surg Oncol.* 2016 Feb;23(2):556-64.
172. Chow WB, Rosenthal RA, Merkow RP, Ko CY, Esnaola NF; American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program; American Geriatrics Society. Optimal preoperative assessment of the geriatric surgical patient: a best practices guideline from the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program and the American Geriatrics Society. *J Am Coll Surg.* 2012 Oct;215(4):453-66.
173. Tegels JJ, De Maat MF, Hulsewé KW, Hoofwijk AG, Stoot JH. Improving the outcomes in gastric cancer surgery. *World J Gastroenterol.* 2014 Oct 14;20(38):13692-704.
174. Hall JC. Nutritional assessment of surgery patients. *J Am Coll Surg.* 2006 May;202(5):837-43.
175. Hayashi T, Yoshikawa T, Aoyama T, Ogata T, Cho H, Tsuburaya A. Severity of complications after gastrectomy in elderly patients with gastric cancer. *World J Surg.* 2012 Sep;36(9):2139-45.
176. Peterson SJ, Braunschweig CA. Prevalence of Sarcopenia and Associated Outcomes in the Clinical Setting. *Nutr Clin Pract.* 2016 Feb;31(1):40-8.
177. Zhuang CL, Huang DD, Pang WY, Zhou CJ, Wang SL, Lou N, et al. Sarcopenia is an Independent Predictor of Severe Postoperative Complications and Long-Term Survival After Radical Gastrectomy for Gastric Cancer:

- Analysis from a Large-Scale Cohort. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Mar;95(13):e3164.
178. Yang Z, Zhou X, Ma B, Xing Y, Jiang X, Wang Z. Predictive Value of Preoperative Sarcopenia in Patients with Gastric Cancer: a Meta-analysis and Systematic Review. *J Gastrointest Surg*. 2018 Nov;22(11):1890-1902.
 179. Mei KL, Batsis JA, Mills JB, Holubar SD. Sarcopenia and sarcopenic obesity: do they predict inferior oncologic outcomes after gastrointestinal cancer surgery? *Perioper Med (Lond)*. 2016 Oct 26;5:30.
 180. Martin-Rodriguez E, Guillen-Grima F, Martí A, Brugos-Larumbe A. Comorbidity associated with obesity in a large population: The APNA study. *Obes Res Clin Pract*. 2015 Sep-Oct;9(5):435-47.
 181. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*. 2003 Apr 24;348(17):1625-38.
 182. Prado CM, Wells JC, Smith SR, Stephan BC, Siervo M. Sarcopenic obesity: A Critical appraisal of the current evidence. *Clin Nutr*. 2012 Oct;31(5):583-601.
 183. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. 2000. WHO Technical Report Series 894; Geneva, Switzerland.
 184. Rollins KE, Tewari N, Ackner A, Awwad A, Madhusudan S, Macdonald IA, Fearon KC, Lobo DN. The impact of sarcopenia and myosteatosis on outcomes of unresectable pancreatic cancer or distal cholangiocarcinoma. *Clin Nutr*. 2016 Oct;35(5):1103-9.
 185. Batsis JA, Villareal DT. Sarcopenic obesity in older adults: aetiology, epidemiology and treatment strategies. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 Sep;14(9):513-537.
 186. Lodewick TM, van Nijnatten TJ, van Dam RM, van Mierlo K, Dello SA, Neumann UP, et al. Are sarcopenia, obesity and sarcopenic obesity predictive of outcome in patients with colorectal liver metastases? *HPB (Oxford)*. 2015 May;17(5):438-46.
 187. Khor EQ, Lim JP, Tay L, Yeo A, Yew S, Ding YY, et al. Obesity Definitions in Sarcopenic Obesity: Differences in Prevalence, Agreement and Association with Muscle Function. *J Frailty Aging*. 2020;9(1):37-43.

188. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Jun;89(6):2548-56.
189. Klopfenstein BJ, Kim MS, Krisky CM, Szumowski J, Rooney WD, Purnell JQ. Comparison of 3 T MRI and CT for the measurement of visceral and subcutaneous adipose tissue in humans. *Br J Radiol.* 2012 Oct;85(1018):e826-30.
190. Fleming CA, O'Connell EP, Kavanagh RG, O'Leary DP, Twomey M, Corrigan MA, et al. Body Composition, Inflammation, and 5-Year Outcomes in Colon Cancer. *JAMA Netw Open.* 2021 Aug 2;4(8):e2115274.
191. Runkel M, Diallo TD, Lang SA, Bamberg F, Benndorf M, Fichtner-Feigl S. The Role of Visceral Obesity, Sarcopenia and Sarcopenic Obesity on Surgical Outcomes After Liver Resections for Colorectal Metastases. *World J Surg.* 2021 Jul;45(7):2218-2226.
192. Nishigori T, Tsunoda S, Okabe H, Tanaka E, Hisamori S, Hosogi H, et al. Impact of Sarcopenic Obesity on Surgical Site Infection after Laparoscopic Total Gastrectomy. *Ann Surg Oncol.* 2016 Aug;23(Suppl 4):524-531.
193. Doyle SL, Bennett AM, Donohoe CL, Mongan AM, Howard JM, Lithander FE, et al. Establishing computed tomography-defined visceral fat area thresholds for use in obesity-related cancer research. *Nutr Res.* 2013 Mar;33(3):171-9.
194. Carneiro IP, Mazurak VC, Prado CM. Clinical Implications of Sarcopenic Obesity in Cancer. *Curr Oncol Rep.* 2016 Oct;18(10):62.
195. Baracos VE, Arribas L. Sarcopenic obesity: hidden muscle wasting and its impact for survival and complications of cancer therapy. *Ann Oncol.* 2018 Feb;29 Suppl 2:ii1-ii9.
196. Malietzis G, Johns N, Al-Hassi HO, Knight SC, Kennedy RH, Fearon KC, et al. Low Muscularity and Myosteatosis Is Related to the Host Systemic Inflammatory Response in Patients Undergoing Surgery for Colorectal Cancer. *Ann Surg.* 2016 Feb;263(2):320-5.
197. Peng PD, van Vledder MG, Tsai S, de Jong MC, Makary M, Ng J, et al. Sarcopenia negatively impacts short-term outcomes in patients undergoing hepatic resection for colorectal liver metastasis. *HPB (Oxford).* 2011 Jul;13(7):439-46.

198. Lodewick TM, Roeth AA, Olde Damink SW, Alizai PH, van Dam RM, Gassler N, et al. Sarcopenia, obesity and sarcopenic obesity: effects on liver function and volume in patients scheduled for major liver resection. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2015 Jun;6(2):155-63.
199. Malietzis G, Currie AC, Athanasiou T, Johns N, Anyamene N, Glynne-Jones R, et al. Influence of body composition profile on outcomes following colorectal cancer surgery. *Br J Surg*. 2016 Apr;103(5):572-80.
200. Sandini M, Bernasconi DP, Fior D, Molinelli M, Ippolito D, Nespoli L, et al. A high visceral adipose tissue-to-skeletal muscle ratio as a determinant of major complications after pancreatoduodenectomy for cancer. *Nutrition*. 2016 Nov-Dec;32(11-12):1231-7.
201. Pecorelli N, Carrara G, De Cobelli F, 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 Mar;103(4):434-42.
202. Gruber ES, Jomrich G, Tamandl D, Gnant M, Schindl M, Sahora K. Sarcopenia and sarcopenic obesity are independent adverse prognostic factors in resectable pancreatic ductal adenocarcinoma. *PLoS One*. 2019 May 6;14(5):e0215915.
203. Okumura S, Kaido T, Hamaguchi Y, Kobayashi A, Shirai H, Yao S, et al. Visceral Adiposity and Sarcopenic Visceral Obesity are Associated with Poor Prognosis After Resection of Pancreatic Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2017 Nov;24(12):3732-3740.
204. Han JS, Ryu H, Park IJ, Kim KW, Shin Y, Kim SO et al. Association of Body Composition with Long-Term Survival in Non-metastatic Rectal Cancer Patients. *Cancer Res Treat*. 2020 Apr;52(2):563-572.
205. Zhang WT, Lin J, Chen WS, Huang YS, Wu RS, Chen XD, et al. Sarcopenic Obesity Is Associated with Severe Postoperative Complications in Gastric Cancer Patients Undergoing Gastrectomy: a Prospective Study. *J Gastrointest Surg*. 2018 Nov;22(11):1861-1869.
206. Kim YM, Kim JH, Baik SJ, Chun J, Youn YH, Park H. Sarcopenia and Sarcopenic Obesity as Novel Risk Factors for Gastric Carcinogenesis: A Health Checkup Cohort Study. *Front Oncol*. 2019 Nov 14;9:1249.

207. Lou N, Chi CH, Chen XD, Zhou CJ, Wang SL, Zhuang CL, et al. Sarcopenia in overweight and obese patients is a predictive factor for postoperative complication in gastric cancer: A prospective study. *Eur J Surg Oncol*. 2017 Jan;43(1):188-195.
208. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004 Aug;240(2):205-13.
209. Slankamenac K, Graf R, Barkun J, Puhan MA, Clavien PA. The comprehensive complication index: a novel continuous scale to measure surgical morbidity. *Ann Surg*. 2013 Jul;258(1):1-7.
210. Kocher NJ, Jafri S, Balabhadra S, Lehman E, Gardner J, Vijay K, et al. Is sarcopenia and sarcopenic obesity associated with clinical and pathological outcomes in patients undergoing radical nephroureterectomy? *Urol Oncol*. 2018 Apr;36(4):156.e17-156.e22.
211. Kobayashi A, Kaido T, Hamaguchi Y, Okumura S, Shirai H, Yao S, et al. Impact of Sarcopenic Obesity on Outcomes in Patients Undergoing Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg*. 2019 May;269(5):924-931.
212. Reisinger KW, Bosmans JW, Uittenbogaart M, Alsoumali A, Poeze M, Sosef MN, et al. Loss of Skeletal Muscle Mass During Neoadjuvant Chemoradiotherapy Predicts Postoperative Mortality in Esophageal Cancer Surgery. *Ann Surg Oncol*. 2015 Dec;22(13):4445-52.
213. Sierzega M, Chrzan R, Wiktorowicz M, Kolodziejczyk P, Richter P. Prognostic and predictive implications of sarcopenia in Western patients undergoing gastric resections for carcinoma of the stomach. *J Surg Oncol*. 2019 Sep;120(3):473-482.
214. Tegels JJ, van Vugt JL, Reisinger KW, Hulsewé KW, Hoofwijk AG, Derikx JP, et al. Sarcopenia is highly prevalent in patients undergoing surgery for gastric cancer but not associated with worse outcomes. *J Surg Oncol*. 2015 Sep;112(4):403-7.
215. Takeuchi M, Ishii K, Seki H, Yasui N, Sakata M, Shimada A, et al. Excessive visceral fat area as a risk factor for early postoperative

- complications of total gastrectomy for gastric cancer: a retrospective cohort study. *BMC Surg.* 2016 Aug 5;16(1):54.
216. Zhang Y, Wang JP, Wang XL, Tian H, Gao TT, Tang LM, et al. Computed tomography-quantified body composition predicts short-term outcomes after gastrectomy in gastric cancer. *Curr Oncol.* 2018 Oct;25(5):e411-e422.
217. Wang SL, Ma LL, Chen XY, Zhou DL, Li B, Huang DD, et al. Impact of visceral fat on surgical complications and long-term survival of patients with gastric cancer after radical gastrectomy. *Eur J Clin Nutr.* 2018 Mar;72(3):436-445.
218. Shen W, Punyanitya M, Wang Z, Gallagher D, St-Onge MP, Albu J, et al. Total body skeletal muscle and adipose tissue volumes: estimation from a single abdominal cross-sectional image. *J Appl Physiol* (1985). 2004 Dec;97(6):2333-8.
219. Hopkins JJ, Skubleny D, Bigam DL, Baracos VE, Eurich DT, Sawyer MB. Barriers to the Interpretation of Body Composition in Colorectal Cancer: A Review of the Methodological Inconsistency and Complexity of the CT-Defined Body Habitus. *Ann Surg Oncol.* 2018 May;25(5):1381-1394.
220. Ramos MFKP, Pereira MA, Dias AR, Yagi OK, Zaidan EP, Ribeiro-Júnior U, et al. Surgical outcomes of gastrectomy with D1 lymph node dissection performed for patients with unfavorable clinical conditions. *Eur J Surg Oncol.* 2019 Mar;45(3):460-465.
221. Rausei S, Ruspi L, Rosa F, Morgagni P, Marrelli D, Cossu A, et al; Italian Research Group for Gastric Cancer (IRGGC). Extended lymphadenectomy in elderly and/or highly co-morbid gastric cancer patients: A retrospective multicenter study. *Eur J Surg Oncol.* 2016 Dec;42(12):1881-1889.
222. Verlato G, Marrelli D, Accordini S, Bencivenga M, Di Leo A, Marchet A, et al. Short-term and long-term risk factors in gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2015 Jun 7;21(21):6434-43.
223. Wu XJ, Miao RL, Li ZY, Bu ZD, Zhang LH, Wu AW, et al. Prognostic value of metastatic lymph node ratio as an additional tool to the TNM stage system in gastric cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2015 Jul;41(7):927-33.
224. Liu X, Qiu H, Liu J, Chen S, Xu D, Li W, et al. A Novel Prognostic Score, Based on Preoperative Nutritional Status, Predicts Outcomes of Patients after


- Curative Resection for Gastric Cancer. *J Cancer*. 2016 Oct 25;7(14):2148-2156.
225. Zheng HL, Lu J, Li P, Xie JW, Wang JB, Lin JX, et al. Effects of Preoperative Malnutrition on Short- and Long-Term Outcomes of Patients with Gastric Cancer: Can We Do Better? *Ann Surg Oncol*. 2017 Oct;24(11):3376-3385.
226. Liu X, Qiu H, Kong P, Zhou Z, Sun X. Gastric cancer, nutritional status, and outcome. *Onco Targets Ther*. 2017 Apr 12;10:2107-2114.
227. Djaladat H, Bruins HM, Miranda G, Cai J, Skinner EC, Daneshmand S. The association of preoperative serum albumin level and American Society of Anesthesiologists (ASA) score on early complications and survival of patients undergoing radical cystectomy for urothelial bladder cancer. *BJU Int*. 2014 Jun;113(6):887-93.
228. Wang S, Xu L, Wang Q, Li J, Bai B, Li Z, et al. Postoperative complications and prognosis after radical gastrectomy for gastric cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *World J Surg Oncol*. 2019 Mar 18;17(1):52.
229. Jin LX, Sanford DE, Squires MH 3rd, Moses LE, Yan Y, Poultsides GA, et al. Interaction of Postoperative Morbidity and Receipt of Adjuvant Therapy on Long-Term Survival After Resection for Gastric Adenocarcinoma: Results From the U.S. Gastric Cancer Collaborative. *Ann Surg Oncol*. 2016 Aug;23(8):2398-408.
230. Qu JL, Qu XJ, Li X, Zhang JD, Teng YE, Jin B, et al. Early initiation of fluorouracil-based adjuvant chemotherapy improves survival in patients with resectable gastric cancer. *J BUON*. 2015 May-Jun;20(3):800-7.
231. O'Leary DP, Wang JH, Cotter TG, Redmond HP. Less stress, more success? Oncological implications of surgery-induced oxidative stress. *Gut*. 2013 Mar;62(3):461-70.
232. Miyamoto R, Inagawa S, Sano N, Tadano S, Adachi S, Yamamoto M. The neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) predicts short-term and long-term outcomes in gastric cancer patients. *Eur J Surg Oncol*. 2018 May;44(5):607-612.

233. Yamanaka T, Matsumoto S, Teramukai S, Ishiwata R, Nagai Y, Fukushima M. The baseline ratio of neutrophils to lymphocytes is associated with patient prognosis in advanced gastric cancer. *Oncology*. 2007;73(3-4):215-20.
234. Shimada H, Takiguchi N, Kainuma O, Soda H, Ikeda A, Cho A, et al. High preoperative neutrophil-lymphocyte ratio predicts poor survival in patients with gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2010 Aug;13(3):170-6.
235. Jung MR, Park YK, Jeong O, Seon JW, Ryu SY, Kim DY, et al. Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts poor survival following resection in late stage gastric cancer. *J Surg Oncol*. 2011 Oct;104(5):504-10.
236. Rodrigues V, Landi F, Castro S, Mast R, Rodríguez N, Gantxegi A, Pradell J, López-Cano M, Armengol M. Is sarcopenic obesity an indicator of poor prognosis in gastric cancer surgery? A cohort study in a western population. *J Gastrointest Surg*. 2021 Jun;25(6):1388-1403.

9. ANEXO



Is Sarcopenic Obesity an Indicator of Poor Prognosis in Gastric Cancer Surgery? A Cohort Study in a Western Population

V. Rodrigues¹  · F. Landi^{1,2} · S. Castro¹ · R. Mast³ · N. Rodríguez¹ · A. Gantxegi¹ · J. Pradell¹ · M. López-Cano¹ · M. Armengol¹

Received: 20 November 2019 / Accepted: 23 June 2020
© 2020 The Society for Surgery of the Alimentary Tract

Abstract

Background The prognostic value of sarcopenic obesity in gastric cancer surgery remains debated. We aimed to evaluate the impact on outcomes of body composition and sarcopenic obesity after gastrectomy for gastric cancer.

Methods A retrospective review of prospectively maintained database of patients undergoing gastrectomy for gastric cancer from 2010 to 2017 was performed. Skeletal muscle mass and visceral adipose tissue were evaluated by preoperative computed tomography to define sarcopenia and obesity. Patients were classified in body composition groups according to the presence or absence of sarcopenia and obesity. Prognostic factors for survival were assessed by multivariate Cox analysis.

Results Of the 198 patients undergoing gastrectomy for gastric cancer, 90 (45.4%) patients were sarcopenic, 130 (67.7%) obese, and in the subclassification for body composition categories: 33 (17%) nonsarcopenic nonobesity, 75 (38%) non sarcopenic obesity, 35 (17%) sarcopenic nonobesity, and 55 (28%) sarcopenic obesity. No category of body composition was a predictor of postoperative complications and worse overall and disease-free survival outcomes. Multivariable analysis identified ASA III classification, preoperative weight loss > 10%, postoperative surgical re-intervention, and advanced tumor stage as independent prognostic factors for overall survival, and patients aged 75 years or older, preoperative weight loss > 10%, elevated neutrophil-lymphocyte ratio, and advanced tumor stage as independent prognostic factors for disease-free survival.

Conclusions Sarcopenia, obesity, and sarcopenic obesity were not associated with worse outcomes after gastric cancer surgery.

Keywords Gastric cancer · Sarcopenia · Obesity · Survival

Background

Gastric cancer is the fifth most frequently diagnosed cancer and the third leading cause of cancer death.¹ There is a high geographical variation in gastric cancer incidence. The highest incidence and mortality rates are seen in Eastern Asia, whereas the rates in North America and Northern Europe are generally low.¹ Epidemiologic features, tumor biology, surgical

treatment, and adjuvant treatments also differ between Eastern and Western countries and may in part be responsible for the varying survival outcomes between these regions.^{2,3,4} Surgical resection is the only treatment modality that is potentially curative.⁵ Many studies have indicated that the presence or absence of complications is an important factor that could influence long-term outcomes following curative gastrectomy.⁶ In the Western world, the reported surgical morbidity rates are up to 45%.^{7,8} Patients with gastric cancer have a high risk of malnutrition,⁹ and a poor nutritional status is significantly related to a higher incidence of postoperative complications.¹⁰ Sarcopenia is a syndrome characterized by progressive and generalized loss of skeletal muscle mass and strength, and many studies have demonstrated its association with poor pathological stage, impaired overall survival, and increased postoperative complications in patients with gastric cancer.^{11,12,13} Many reports have demonstrated that obesity, defined as increased body mass index (BMI) or high visceral fat area (VFA), is associated with worse outcomes in gastric

✉ V. Rodrigues
vrodrigues@vhebron.net

¹ General and Digestive Surgery Department, Vall d'Hebron University Hospital, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), 119-129, 08035 Barcelona, Spain

² Department of HPB and Transplant Surgery, Hospital Clinic, Universidad de Barcelona, Barcelona, Spain

³ Institut de Diagnostic per la Imatge, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain

cancer surgery.^{14,15,16} More recently sarcopenic obesity (SO), as the state of being both sarcopenia and obese, has been described as a new status of malnutrition which leads to a poor prognostic in different malignancies^{17,18,19} and has been associated with severe postoperative complications in gastric cancer surgery in Asian populations.²⁰ The impact of preoperative SO on outcomes in patients undergoing gastrectomy for gastric cancer in the Western world has yet to be investigated. The present study aimed to evaluate preoperative body composition of gastric cancer patients and to clarify whether SO impacts on short- and long-term outcomes after gastrectomy with curative intention.

Methods

Patients

Patients who underwent curative-intent resection for gastric cancer at Vall d'Hebron University Hospital between 2010 and 2017 were identified from a prospective database. The inclusion criteria were as follows: age ≥ 18 years, American Society of Anesthesiologists (ASA) \leq III, elective procedure, preoperative computed tomography (CT) scan images available for analysis, and gastric adenocarcinoma proven by preoperative histology. The exclusion criteria were palliative resections and a lack preoperative CT images available. Demographic and clinical characteristics were collected, as were operative and postoperative variables (including the classification of postoperative complications by Dindo-Clavien²¹), tumor recurrence rate, overall and disease-free survival rates, and pathologic assessment. The extent of surgery, definition for lymph node dissection, and tumor staging were adapted to recent guidelines.^{22,23,24} Several regimens were used for perioperative chemotherapy, mostly with epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine given before and after surgery according to the tumor stage and physical condition of the patients. In our institution, all patients received nutritional counseling to plan adequate caloric provision and address specific nutritional or dysphagia disorders. This support may be accomplished via increased oral intake, protein supplements, dietician counseling, or it may require parenteral nutrition if the gastrointestinal tract is not viable. This study was approved by the Ethics Committee of Vall d'Hebron University Hospital and was conducted in accordance with the ethical principles described in the Declaration of Helsinki.

Imaging analysis

We analyzed skeletal muscle mass and visceral fat tissue from the latest preoperative CT scan images. We measured the cross-sectional skeletal muscle area and visceral adipose tissue area at the level of the third lumbar vertebra (L3). To

determine the areas of visceral fat and skeletal muscle, the tissue Hounsfield units (HU) were calculated using OsiriX Lite (version 10.0.5). A threshold range of -29 to 150 HU was used to define muscle, and a threshold range of -150 to -50 HU was used to define visceral adipose tissue.^{25,26}

Sarcopenia was defined by determining the skeletal muscle index (SMI), which was calculated by normalizing the cross-sectional areas of the skeletal muscle in square centimeters by the height of the patient in square meters. The cutoff values for SMI were defined as $52.4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ in males and $38.5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ in females, adjusted to the Western population. A low SMI was considered sarcopenia, as published in previous studies.^{18,19,20,27}

Obesity was considered present if the VFA was $> 163.8 \text{ cm}^2$ in males and $> 80.1 \text{ cm}^2$ in females, according to Western population cutoff values.²⁶ These values are used as a cutoff to define SO in Western populations and are diagnostic of visceral fat obesity²⁷ and consequently metabolic syndrome.²⁸

According to these definitions, patients were classified as: sarcopenic and non-sarcopenic; obese and non-obese; and finally were sub-classified into 1 of 4 body composition categories: nonsarcopenic nonobesity (NN), nonsarcopenic obesity (NO), sarcopenic nonobesity (SN), and sarcopenic obesity (SO).

The different characteristics of the patients indicated above were compared first, between the sarcopenic and non-sarcopenic groups; second, between obese and non-obese groups, and third, between the SO subgroup and other non-SO groups.

Statistical Analysis

Continuous variables are presented as means \pm standard deviation and were analyzed using the Mann-Whitney *U* test. The categorical variables were compared using the χ^2 test or Fisher's exact test. Global and disease-free survival were analyzed with the Kaplan-Meier method. Survival curves were compared using the log rank test. Any variable identified as significant or with a value of $p < 0.1$ in the univariate analysis was considered a candidate for the Cox regression multivariate analysis, and the results are presented as hazard ratios with 95% confidence intervals. A value of $p < 0.05$ was considered significant. SPSS (IBM SPSS Statistics 23) was used for statistical analysis.

Results

Patient Characteristics

The characteristics of patients in each group are shown in Tables 1, 2, and 3. A total of 201 patients were included, and 3 patients were excluded because no imaging was

Table 1 Patient characteristics of the sarcopenic and non-sarcopenic groups

Variables	Total (<i>n</i> = 198)	Sarcopenic (<i>n</i> = 90)	Non-sarcopenic (<i>n</i> = 108)	<i>p</i> values
Patient age (year) [median (range)]	73.5 (27–88)	74 (27–88)	73 (32–87)	0.577
Male gender [<i>n</i> , (%)]	114 (57.6)	68 (75.6)	46 (42.6)	< 0.001
BMI (kg/m ²) [median (range)]	26 (18–44.1)	24 (18–37.1)	27.5 (19–44.1)	< 0.001
ASA score				0.274
I [<i>n</i> , (%)]	6 (3.0)	1 (1.1)	5 (4.6)	
II [<i>n</i> , (%)]	84 (42.4)	36 (40.0)	48 (44.4)	
III [<i>n</i> , (%)]	108 (54.5)	53 (58.9)	55 (50.9)	
Preoperative albumin serum level (g/L) [mean (SD)]	36.8 (5.9)	36.5 (5.9)	37.1 (5.9)	0.480
Neutrophil lymphocyte ratio score				0.366
< 5 [<i>n</i> , (%)]	178 (89.9)	79 (87.8)	99 (91.7)	
≥ 5 [<i>n</i> , (%)]	20 (10.1)	11 (12.2)	9 (8.3)	
Platelet lymphocyte ratio score				0.046
< 150 [<i>n</i> , (%)]	106 (53.5)	40 (44.4)	66 (61.1)	
150–300 [<i>n</i> , (%)]	78 (39.4)	41 (45.6)	37 (34.3)	
> 300 [<i>n</i> , (%)]	14 (7.1)	9 (10.0)	5 (4.6)	
Prognostic nutritional index score				0.054
≥ 45 [<i>n</i> , (%)]	105 (53.0)	41 (45.6)	64 (59.3)	
< 45 [<i>n</i> , (%)]	93 (47.0)	49 (54.4)	44 (40.7)	
Period of gastrectomy [<i>n</i> , (%)]				0.621
Dec 2009–Dec 2013	105 (53.0)	46 (51.1)	59 (54.6)	
Jan 201–Jan 2018	93 (47.0)	44 (48.9)	49 (45.4)	
Comorbidity [<i>n</i> , (%)]	156 (78.8)	74 (82.2)	82 (75.9)	0.281
Cardiovascular disease [<i>n</i> , (%)]	120 (60.6)	53 (58.9)	67 (62.0)	0.652
Pulmonary disease [<i>n</i> , (%)]	33 (16.7)	21 (23.3)	12 (11.1)	0.022
Diabetes [<i>n</i> , (%)]	39 (19.7)	12 (13.3)	27 (25.0)	0.040
Preoperative weight loss > 10% [<i>n</i> , (%)]	35 (17.7)	21 (23.3)	14 (13.0)	0.057
Neoadjuvant treatment				0.381
None [<i>n</i> , (%)]	150 (75.8)	65 (72.2)	85 (78.7)	
Chemotherapy [<i>n</i> , (%)]	44 (22.2)	22 (24.4)	22 (20.4)	
Chemoradiation [<i>n</i> , (%)]	4 (2.0)	3 (3.3)	1 (0.9)	
Surgical approach				0.039
Open [<i>n</i> , (%)]	186 (93.9)	88 (97.8)	98 (90.7)	
Laparoscopy [<i>n</i> , (%)]	12 (6.1)	2 (2.2)	10 (9.3)	
Type of resection				0.191
Subtotal gastrectomy [<i>n</i> , (%)]	122 (61.6)	51 (56.7)	71 (65.7)	
Total gastrectomy [<i>n</i> , (%)]	76 (38.4)	39 (43.3)	37 (34.3)	
Lymph node dissection				0.491
D1 [<i>n</i> , (%)]	6 (3.0)	4 (4.4)	2 (1.9)	
D1+ [<i>n</i> , (%)]	107 (54.0)	50 (55.6)	57 (52.8)	
D2 [<i>n</i> , (%)]	85 (42.9)	36 (40.0)	49 (45.4)	
Number of transfused patients [<i>n</i> , (%)]	59 (29.8)	30 (33.3)	29 (26.9)	0.321
Any complication [<i>n</i> , (%)]	83 (41.9)	40 (44.4)	43 (39.8)	0.511
Comprehensive complication index [median (range)]	27.6 (8.7–100)	20.9 (8.7–100)	29.6 (8.7–100)	0.789
CD classification of postoperative complications [<i>n</i> , (%)]				0.850
None	115 (58.1)	50 (55.6)	65 (60.2)	
I/II	47 (23.7)	23 (25.6)	24 (22.2)	

Table 1 (continued)

Variables	Total (<i>n</i> = 198)	Sarcopenic (<i>n</i> = 90)	Non-sarcopenic (<i>n</i> = 108)	<i>p</i> values
III/IV	25 (12.6)	11 (12.2)	14 (13.0)	
V	11 (5.6)	6 (6.7)	5 (4.6)	
Adjuvant chemotherapy [<i>n</i> (%)]	83 (41.9)	31 (34.4)	52 (48.1)	0.052
Tumor largest dimension (cm) [mean (SD)]	4.3 (2.8)	4.3 (2.6)	4.4 (2.9)	0.949
Harvested lymph node [mean (SD)]	30.1 (14.9)	29.1 (15.4)	30.8 (14.5)	0.311
Positive lymph nodes [mean (SD)]	4.1 (6.5)	4.1 (7.3)	4.1 (5.8)	0.437
Tumor grade [<i>n</i> (%)]				0.375
Well differentiated	28 (14.1)	16 (17.8)	12 (11.1)	
Moderately differentiated	44 (22.2)	18 (20.0)	26 (24.1)	
Poorly differentiated	126 (63.6)	56 (62.2)	70 (64.8)	
TNM stage [<i>n</i> (%)]	71 (35.9)	33 (36.7)	38 (35.2)	0.815
I	52 (26.3)	25 (27.8)	27 (25.0)	
II	75 (37.9)	32 (35.6)	43 (39.8)	
III				
Positive resection margin (R1) [<i>n</i> (%)]	6 (3.0)	4 (4.4)	2 (1.9)	0.414
Lauren pathological classification [<i>n</i> (%)]	104 (52.5)	53 (58.9)	51 (47.2)	0.186
Intestinal	56 (28.3)	24 (26.7)	32 (29.6)	
Diffuse	38 (19.2)	13 (14.4)	25 (23.1)	
Mixed				

BMI, body mass index; *ASA*, American Society of Anesthesiology; *T*, for tumor stage; *N*, for node stage; *CD*, for Clavien-Dindo

available. The remaining 198 patients were categorized according to body composition into groups with and without sarcopenia and obesity based on the criteria previously explained. According to those criteria, 90 patients (45.5%) had sarcopenia and 130 (65.7%) had obesity. We subsequently sub-classified the patients according to body composition, as follows: 55 with SO (28%), 75 with NO (38%), 35 with SN (17%), and 33 with NN (17%).

There were significant differences between sarcopenic and non-sarcopenic patients in terms of gender, BMI, neutrophil/lymphocyte ratio score (NLR), surgical approach, presence of pulmonary disease, and diabetes (Table 1). Significant differences were observed between obese and non-obese patients in terms of age, gender, BMI, NLR, platelet/lymphocyte ratio (PLR), presence of cardiovascular disease, presence of diabetes, preoperative weight loss > 10% and number of patients treated with neoadjuvant therapy (Table 2). In the classification by 4 categories of body composition, there were significant differences in patient age, gender, BMI, NLR, PLR, preoperative weight loss > 10%, and the presence of cardiovascular disease and diabetes between the four body composition categories. SO patients were older ($p = 0.004$) and mostly male ($p < 0.001$). Tumor-related factors, including tumor size, tumor differentiation, and TNM stage, and surgical factors, including surgical procedure and number of transfused patients, did not differ significantly between the 4 groups (Table 3).

Postoperative Complications

The overall morbidity rate was 41.9% ($n = 83/198$). In the analysis of patients with sarcopenia and obesity separately, there were no significant differences in the morbidity rate between patients with sarcopenia and non-sarcopenia (44.4% vs 39.8%, $p = 0.511$; Table 1) as well as in obese and non-obese (41.5% vs 42.6%, $p = 0.881$; Table 2). The morbidity rate of each group of body composition was as follows: NN group 36.4% ($n = 12/33$), NO group 41.3% ($n = 31/75$), SN group 48.6% ($n = 17/35$), and SO group 41.8% ($n = 23/55$) (Table 3). There were no significant differences in the morbidity rate between the 4 body composition categories ($p = 0.786$). Patients with postoperative major complications (Clavien-Dindo $\geq 3A$) were 36 (18.2%), and this status was not correlated with body composition ($p = 0.700$). The rate of anastomotic leaks in the series was 9.1%, with no significant differences between the groups ($p = 0.550$). Surgical reintervention was required by 13 patients for anastomotic leak ($n = 3$), postoperative bleeding ($n = 6$), duodenal stump leakage ($n = 2$), intestinal perforation ($n = 1$), and wound hemorrhage ($n = 1$). Medical complications occurred in 41 (20.7%) patients, without significant differences between the groups ($p = 0.756$). The 90-day mortality was 5.1%, and no statistically significant difference was seen between body composition groups ($p = 0.744$).

Table 2 Patient characteristics of obese and non-obese groups

Variables	Total (n = 198)	Obese (n = 130)	Non-obese (n = 68)	p values
Patient age (year) [median (range)]	73.5 (27–88)	75 (46–88)	68 (27–87)	< 0.001
Male gender [n, (%)]	114 (57.6)	66 (50.8)	48 (70.6)	0.007
BMI (kg/m ²) [median (range)]	26 (18–44.1)	27.5 (18–44.1)	23.3. (18–30.5)	< 0.001
ASA score	6 (3.0)	3 (2.3)	3 (4.4)	0.073
I [n, (%)]	84 (42.4)	49 (37.7)	35 (51.5)	
II [n, (%)]	108 (54.5)	78 (60.0)	30 (44.1)	
III [n, (%)]				
Preoperative albumin serum level (g/L) [mean (SD)]	36.8 (5.9)	21.9 (5.9)	21.0 (5.8)	0.284
Neutrophil lymphocyte ratio score	178 (89.9)	122 (93.8)	56 (82.4)	0.011
< 5 [n, (%)]	20 (10.1)	8 (6.2)	12 (17.6)	
≥ 5 [n, (%)]				
Platelet lymphocyte ratio score	106 (53.5)	71 (54.6)	35 (51.5)	0.048
< 150 [n, (%)]	78 (39.4)	54 (41.5)	24 (35.3)	
150–300 [n, (%)]	14 (7.1)	5 (3.8)	9 (13.2)	
> 300 [n, (%)]				
Prognostic nutritional index score	105 (53.0)	67 (51.5)	38 (55.9)	0.561
≥ 45 [n, (%)]	93 (47.0)	63 (48.5)	30 (44.1)	
< 45 [n, (%)]				
Period of gastrectomy [n, (%)]	105 (53.0)	69 (53.1)	36 (52.9)	0.986
Dec 2009–Dec 2013	93 (47.0)	61 (46.9)	32 (47.1)	
Jan 2014–Jan 2018				
Comorbidity [n, (%)]	156 (78.8)	106 (81.5)	50 (73.5)	0.191
Cardiovascular disease [n, (%)]	120 (60.6)	88 (67.7)	32 (47.1)	0.005
Pulmonary disease [n, (%)]	33 (16.7)	22 (16.9)	11 (16.2)	0.894
Diabetes [n, (%)]	39 (19.7)	33 (25.4)	6 (8.8)	0.005
Preoperative weight loss > 10% [n, (%)]	35 (17.7)	17 (13.1)	18 (26.5)	0.019
Neoadjuvant treatment	150 (75.8)	106 (81.5)	44 (64.7)	0.017
None [n, (%)]	44 (22.2)	23 (17.7)	21 (30.9)	
Chemotherapy [n, (%)]	4 (2.0)	1 (0.8)	3 (4.4)	
Chemoradiation [n, (%)]				
Surgical approach	186 (93.9)	122 (93.8)	64 (94.1)	0.939
Open [n, (%)]	12 (6.1)	8 (6.2)	4 (5.9)	
Laparoscopy [n, (%)]				
Type of resection	122 (61.6)	85 (65.4)	37 (54.4)	0.132
Subtotal gastrectomy [n, (%)]	76 (38.4)	45 (34.6)	31 (45.6)	
Total gastrectomy [n, (%)]				
Lymph node dissection	6 (3.0)	4 (3.1)	2 (2.9)	0.970
D1 [n, (%)]	107 (54.0)	71 (54.6)	36 (52.9)	
D1+ [n, (%)]	85 (42.9)	55 (42.3)	30 (44.1)	
D2 [n, (%)]				
Number of transfused patients [n, (%)]	59 (29.8)	44 (33.8)	15 (22.1)	0.085
Any complication [n (%)]	83 (41.9)	54 (41.5)	29 (42.6)	0.881
Comprehensive complication index [median (range)]	27.6 (8.7–100)	29.6 (8.7–100)	26.2 (8.7–100)	0.493
CD classification of postoperative complications [n (%)]	115 (58.1)	76 (58.5)	39 (57.4)	0.683
None	47 (23.7)	33 (25.4)	14 (20.6)	
I/II	25 (12.6)	14 (10.8)	11 (16.2)	
III/IV	11 (5.6)	7 (5.4)	4 (5.9)	
V				
Adjuvant chemotherapy [n (%)]	83 (41.9)	52 (40.0)	31 (45.6)	0.449
Tumor largest dimension (cm) [mean (SD)]	4.3 (2.8)	4.5 (2.8)	4.0 (2.7)	0.286
Harvested lymph node [mean (SD)]	30.1 (14.9)	29.2 (14.6)	31.6 (15.3)	0.214
Positive lymph nodes [mean (SD)]	4.1 (6.5)	4.2 (7.0)	3.9 (5.5)	0.656
Tumor grade [n (%)]	28 (14.1)	15 (11.5)	13 (19.1)	0.248
Well differentiated	44 (22.2)	32 (24.6)	12 (17.6)	

Table 2 (continued)

Variables	Total (n = 198)	Obese (n = 130)	Non-obese (n = 68)	p values
Moderately differentiated	126 (63.6)	83 (63.8)	43 (63.2)	
Poorly differentiated				
TNM stage [n (%)]	71 (35.9)	43 (33.1)	28 (41.2)	0.133
I	52 (26.3)	40 (30.8)	12 (17.6)	
II	75 (37.9)	47 (36.2)	28 (41.2)	
III				
Positive resection margin [n (%)]	6 (3.0)	4 (3.1)	2 (2.9)	0.958
Lauren pathological classification [n (%)]	104 (52.5)	68 (52.3)	36 (52.9)	0.690
Intestinal	56 (28.3)	35 (26.9)	21 (30.9)	
Diffuse	38 (19.2)	27 (20.8)	11 (16.2)	
Mixed				

BMI, body mass index; ASA, American Society of Anesthesiology; T, tumor stage; N, node stage; CD, Clavien-Dindo

Survival According to Body Composition

The median follow-up period was 54.5 months (range: 6.1–105.7).

The median overall survival (OS) of the total series was 52.8 months (range: 0.0–81.3).

When patients were classified into 1 of 2 groups: sarcopenia and non-sarcopenia, the OS and DFS rates did not show significant differences between the groups ($p = 0.092$ and $p = 0.253$, respectively; Fig. 1). On the other hand, there were also no significant differences in OS and DFS between obese and non-obese patients ($p = 0.47$ and $p = 0.317$, respectively; Fig. 2).

The 1-, 3-, and 5-year OS rates after gastrectomy for gastric cancer did not show significant differences between the four groups: NN, 90.9%, 61.1%, and 56.4%; NO, 86.6%, 62.1%, and 52.5%; SN, 85.6%, 48.6%, and 48.6%; SO, 81.5%, 49.7%, and 32.4%, respectively (Fig. 3a). The 1-, 3-, and 5-year DFS rates also showed no differences between the groups: NN, 84.4%, 52.5%, and 52.5%; NO, 88.5%, 73.4%, and 71.1%; SN, 87.4%, 59.6%, and 59.6%; SO, 78.4%, 65.1%, and 52.1%, respectively (Fig. 3b).

Risk Factors for Poor Long-Term Prognosis

The results of uni- and multivariate analysis of OS are shown in Table 4. On multivariate analysis, ASA III (HR, 2.03; CI, 1.18–3.50; $p = 0.011$), preoperative weight loss > 10% (HR, 2.78; CI, 1.57–4.94), reintervention (HR, 3.94; CI, 1.19–13.00); ($p = 0.025$), and TNM II/III (HR, 2.85; CI, 1.51–5.39; $P = 0.001$) were independent risk factors for cancer-related death after gastrectomy.

Table 5 shows the results of uni- and multivariate analysis of DFS. Multivariate analysis identified > 75 years of age (HR, 0.46; CI, 0.24–0.87; $p = 0.016$), high NLR (HR, 2.65; CI, 1.21–5.80; $p = 0.015$), preoperative weight loss > 10% (HR, 3.32; CI, 1.81–6.07), and advanced TNM stage (HR, 4.16; CI, 1.68–10.27; $p = 0.002$) as independent risk factors for gastric cancer recurrence.

Discussion

In the present study, gastric cancer patient outcomes were evaluated by performing three separate analyses according to their body habitus, classifying them as sarcopenic vs non-sarcopenic; obese vs non-obese and according to four categories of body composition: NS, NN, NO, and SO. Sarcopenia, obesity, and SO did not seem to influence short- and long-term outcomes in patients undergoing gastrectomy with curative intention for gastric cancer. In our series, the factors independently associated with a worse OS were a high ASA status, preoperative weight loss > 10%, surgical reintervention, and a high TNM stage. The factors negatively correlated with DFS were advanced age, NLR, preoperative weight loss > 10%, and high TNM stage.

Several studies have described sarcopenia as an independent predictor of poor postoperative outcomes and worse survival in patients undergoing gastric cancer with curative intent.^{11,12,13} On the other hand, some authors do not report any relationship between sarcopenia and worse short- or long-term outcomes in esophagogastric cancer in Western populations.²⁹ However, these observations have not been homogeneous because they come from different methods, cut-off points and region-specific threshold values for sarcopenia

Table 3 Patient characteristics of the non-sarcopenic non-obese (NN), non-sarcopenic obese (NO), sarcopenic non-obese (SN) and sarcopenic obese (SO) groups

Variables	Total (<i>n</i> = 198)	NN (<i>n</i> = 33)	NO (<i>n</i> = 75)	SN (<i>n</i> = 35)	SO (<i>n</i> = 55)	<i>p</i> values
Patient age (year) [median (range)]	73.5 (27–88)	68 (32–87)	74 (46–86)	68 (27–87)	75 (48–88)	0.004
Male gender [<i>n</i> , (%)]	114 (57.6)	21 (63.6)	25 (33.3)	27 (77.1)	41 (74.52)	< 0.001
BMI (kg/m ²) [median (range)]	26 (18–44.1)	24 (19–30.5)	28.9 (19–44.1)	22.7 (18–28)	25.6 (18–37.1)	< 0.001
ASA score						0.111
I [<i>n</i> , (%)]	6 (3.0)	3 (9.1)	2 (2.7)	0 (0)	1 (1.8)	
II [<i>n</i> , (%)]	84 (42.4)	18 (54.5)	30 (40.0)	17 (48.6)	19 (34.5)	
III [<i>n</i> , (%)]	108 (54.5)	12 (36.4)	43 (57.3)	18 (51.4)	35 (63.6)	
Preoperative albumin serum level (g/L) [mean (SD)]	36.8 (5.9)	37.4 (6.1)	36.9 (5.8)	37.3 (5.8)	36.0 (5.9)	0.590
Neutrophil lymphocyte ratio score < 5 [<i>n</i> , (%)]	178 (89.9)	27 (81.8)	72 (96.0)	29 (82.9)	50 (90.9)	0.045
≥ 5 [<i>n</i> , (%)]	20 (10.1)	6 (18.2)	3 (4.0)	6 (17.1)	5 (9.1)	
Platelet lymphocyte ratio score < 150 [<i>n</i> , (%)]	106 (53.5)	21 (63.6)	45 (60.0)	14 (40.0)	26 (47.3)	0.025
150–300 [<i>n</i> , (%)]	78 (39.4)	8 (24.2)	29 (38.7)	16 (45.7)	25 (45.5)	
> 300 [<i>n</i> , (%)]	14 (7.1)	4 (12.1)	1 (1.3)	5 (14.3)	4 (7.3)	
Prognostic nutritional index score ≥ 45 [<i>n</i> , (%)]	105 (53.0)	21 (63.6)	43 (57.3)	17 (48.6)	24 (43.6)	0.233
< 45 [<i>n</i> , (%)]	93 (47.0)	12 (36.4)	32 (42.7)	18 (51.4)	31 (56.4)	
Period of gastrectomy [<i>n</i> , (%)]	105 (53.0)	18 (54.5)	41 (54.7)	18 (51.4)	28 (50.9)	0.970
Dec 2009–Dec 2013	93 (47.0)	15 (45.5)	34 (45.3)	17 (48.6)	27 (49.1)	
Jan 2014–Jan 2018						
Comorbidity [<i>n</i> , (%)]	156 (78.8)	22 (66.7)	60 (80.0)	28 (80.0)	46 (83.6)	0.287
Cardiovascular disease [<i>n</i> , (%)]	120 (60.6)	14 (42.4)	53 (70.7)	18 (51.4)	35 (63.6)	0.027
Pulmonary disease [<i>n</i> , (%)]	33 (16.7)	5 (15.2)	7 (9.3)	6 (17.1)	15 (27.3)	0.060
Diabetes [<i>n</i> , (%)]	39 (19.7)	5 (15.2)	22 (29.3)	1 (2.9)	11 (20.0)	0.011
Preoperative weight loss > 10% [<i>n</i> , (%)]	35 (17.7)	6 (18.2)	8 (10.7)	12 (34.3)	9 (16.4)	0.026
Neoadjuvant treatment	150 (75.8)	21 (63.6)	64 (85.3)	23 (65.7)	42 (76.4)	0.053
None [<i>n</i> , (%)]	44 (22.2)	11 (33.3)	11 (14.7)	10 (28.6)	12 (21.8)	
Chemotherapy [<i>n</i> , (%)]	4 (2.0)	1 (3.0)	0 (0)	2 (5.7)	1 (1.8)	
Chemoradiation [<i>n</i> , (%)]						
Surgical approach	186 (93.9)	29 (87.9)	69 (92.0)	35 (100)	53 (96.4)	0.121
Open [<i>n</i> , (%)]	12 (6.1)	4 (12.1)	6 (8.0)	0 (0)	2 (3.6)	
Laparoscopy [<i>n</i> , (%)]						
Type of resection	122 (61.6)	21 (63.6)	50 (66.7)	16 (45.7)	35 (63.6)	0.195
Subtotal gastrectomy [<i>n</i> , (%)]	76 (38.4)	12 (36.4)	25 (33.3)	19 (54.3)	20 (36.4)	
Total gastrectomy [<i>n</i> , (%)]						
Lymph node dissection	6 (3.0)	1 (3.0)	1 (1.3)	1 (2.9)	3 (5.5)	0.597
D1 [<i>n</i> , (%)]	107 (54.0)	19 (57.6)	38 (50.7)	17 (48.6)	33 (60.0)	
D1+ [<i>n</i> , (%)]	85 (42.9)	13 (39.4)	36 (48.0)	17 (48.6)	19 (34.5)	
D2 [<i>n</i> , (%)]						
Number of transfused patients [<i>n</i> , (%)]	59 (29.8)	4 (12.1)	25 (33.3)	11 (31.4)	19 (34.5)	0.111
Any complication [<i>n</i> , (%)]	83 (41.9)	12 (36.4)	31 (41.3)	17 (48.6)	23 (41.8)	0.786
Comprehensive complication index [median (range)]	27.6 (8.7–100)	33.5 (8.7–100)	29.6 (8.7–100)	20.9 (8.7–100)	29.6 (8.7–100)	0.866
CD classification of postoperative complications [<i>n</i> , (%)]	115 (58.1)	21 (63.6)	44 (58.7)	18 (51.4)	32 (58.2)	0.700
None	47 (23.7)	4 (12.1)	20 (26.7)	10 (28.6)	13 (23.6)	
I/II	25 (12.6)	7 (21.2)	7 (9.3)	4 (11.4)	7 (12.7)	
III/IV	11 (5.6)	1 (3.0)	4 (5.3)	3 (8.6)	3 (5.5)	
V						
Adjuvant chemotherapy [<i>n</i> , (%)]	83 (41.9)	17 (51.5)	35 (46.7)	14 (40.0)	17 (30.9)	0.192
Tumor largest dimension (cm) [mean (SD)]	4.3 (2.8)	4.0 (3.0)	4.5 (2.9)	4.0 (2.5)	4.4 (2.7)	0.739
Harvested lymph node [mean (SD)]	30.1 (14.9)	33.2 (15.8)	29.8 (13.9)	30.1 (14.9)	28.5 (15.7)	0.409
Positive lymph nodes [mean (SD)]	4.1 (6.5)	4.1 (5.1)	4.1 (6.1)	3.7 (5.9)	4.4 (8.1)	0.834
Tumor grade [<i>n</i> , (%)]	28 (14.1)	5 (15.2)	7 (9.3)	8 (22.9)	8 (14.5)	0.462

Table 3 (continued)

Variables	Total (<i>n</i> = 198)	NN (<i>n</i> = 33)	NO (<i>n</i> = 75)	SN (<i>n</i> = 35)	SO (<i>n</i> = 55)	<i>p</i> values
Well differentiated	44 (22.2)	5 (15.2)	21 (28.0)	7 (20.0)	11 (20.0)	
Moderately differentiated	126 (63.6)	23 (69.7)	47 (62.7)	20 (57.1)	36 (65.5)	
Poorly differentiated						
TNM stage [<i>n</i> (%)]	71 (35.9)	13 (39.4)	25 (33.3)	15 (42.9)	18 (32.7)	0.578
I	52 (26.3)	5 (15.2)	22 (29.3)	7 (20.0)	18 (32.7)	
II	75 (37.9)	15 (45.5)	28 (37.3)	13 (37.1)	19 (34.5)	
III						
Positive resection margin [<i>n</i> (%)]	6 (3.0)	1 (3.0)	1 (1.3)	1 (2.9)	3 (5.5)	0.595
Lauren pathological classification [<i>n</i> (%)]	104 (52.5)	14 (42.4)	37 (49.3)	22 (62.9)	31 (56.4)	0.530
Intestinal	56 (28.3)	11 (33.3)	21 (28.0)	10 (28.6)	14 (25.5)	
Diffuse	38 (19.2)	8 (24.2)	17 (22.7)	3 (8.6)	10 (18.2)	
Mixed						

NN, non-sarcopenic non-obese; NO, non-sarcopenic obese; SN sarcopenic non-obese; SO, sarcopenic-obese; BMI body mass index; ASA, American Society of Anesthesiology; T, tumor stage; N, node stage; CD, Clavien-Dindo

diagnosis, and much of the survival data have been derived from small cohorts of patients with locally advanced or metastatic disease.³⁰ In recent years, it was well documented that visceral obesity, determined as the area of visceral fat, was a risk factor for postoperative complications for different malignancies,^{15,16,17} demonstrating that the VFA was a more useful index than BMI in predicting postoperative complications in cancer patients. Wang and coworkers have linked visceral obesity with a higher postoperative morbidity in patients undergoing gastrectomy for gastric cancer with curative intent without affecting OS or DFS.³¹

Recent studies have also found that SO has attracted substantial attention as a prognostic factor for poor outcomes in patients with solid tumors.^{17,18,19,25} Kobayashi and coworkers reported that SO was associated with poor long-term results

after surgery for hepatocellular carcinoma in a study with 465 patients, of whom 31 (6.7%) were classified as having SO following cutoff points based on the Asian population and defining obesity as an area of visceral fat tissue with equal cutoff points in both sexes.¹⁹ In pancreatic cancer surgery, Okumura et al. reported the findings from 301 patients, of whom 57 (18.9%) were classified as SO using imaging criteria to assess body composition, with cutoff points of the Asian population, and there was a worse survival in these patients.¹⁷ In a similar study, Gruber et al. studied 133 patients undergoing surgery for resectable pancreatic adenocarcinoma, of whom 34 (25.6%) were diagnosed with SO following imaging criteria to detect sarcopenia and BMI to detect obesity, finding a significant reduction in survival, and higher complication rates.³² However, not all published studies show this

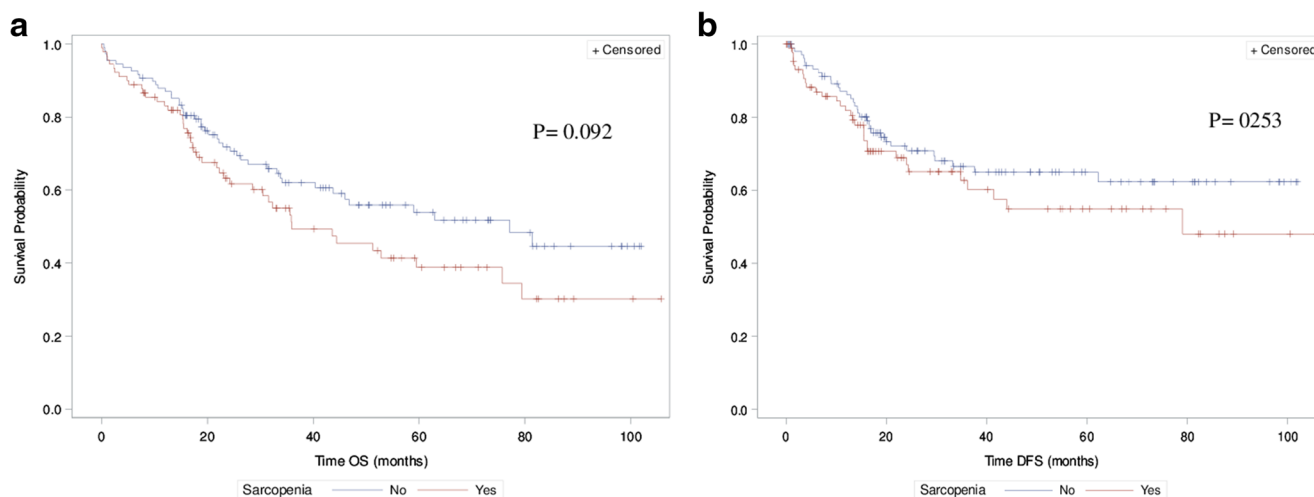


Fig. 1 Overall survival rates after gastrectomy for gastric cancer in sarcopenic vs non-sarcopenic patients (a). Disease-free survival rates after gastrectomy for gastric cancer in sarcopenic vs non-sarcopenic patients (b)

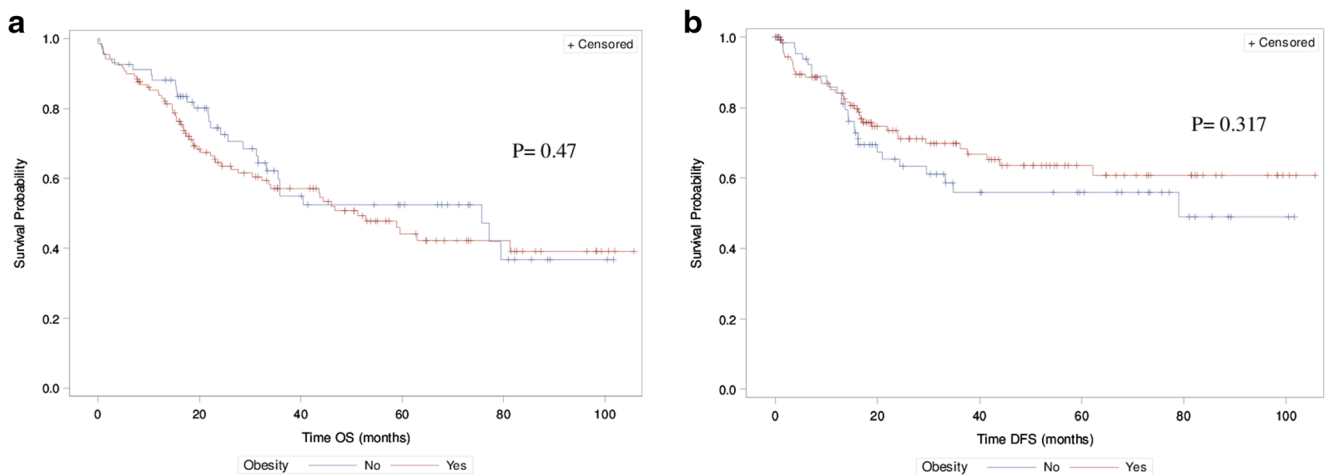


Fig. 2 Overall survival rates after gastrectomy for gastric cancer in obese vs non-obese patients (a). Disease-free survival rates after gastrectomy for gastric cancer in obese vs non-obese patients (b)

association between SO and outcome. Lodewick and coworkers, in a study that included 171 patients undergoing surgery for colorectal liver metastases, of whom 49 (28.7%) were diagnosed with SO based on imaging criteria and body fat percentage, found no association between SO and complication rates, DFS, or OS.³³

In gastric cancer surgery, Nishigori and coworkers demonstrated that SO was an independent risk factor for surgical site infection after laparoscopic total gastrectomy in a study with 157 patients, of whom 45 (24%) were classified as sarcopenic obese according to imaging criteria.³⁴ In a recent study in an Asian population, Zhang et al. included 636 patients, of whom 39 (6.1%) were considered SO following image and physical criteria to define sarcopenia and image criteria and body mass index to define obesity and found that SO was significantly associated with serious postoperative complications in patients undergoing radical surgery for gastric cancer.²⁰

In the present study, we conducted three separate analyses of body composition in order to provide assurance that our

findings were internal validity. First, patients were classified into 1 of 2 groups: sarcopenia and non-sarcopenia; there were no significant differences in short- and long-term outcomes between sarcopenic and non-sarcopenic patients. Second, obesity alone, measured as visceral fat area, was not related to worse OS, DFS, and postoperative complication rates, finding that only 3 patients in our series died from causes related to obesity. Third, in the analysis by four body composition categories: NN, NS, NO, and SO, none of the categories was a negative prognostic factor. By dividing the subjects into 4 groups, we were able to more accurately investigate an independent risk factor for death and gastric cancer recurrence after gastrectomy with curative intent.

The results of this study contrast with many of the previously published studies on the influence of body composition on short- and long-term results in other surgical oncologic populations. The explanation for these differences may be the methodological heterogeneity observed in previous studies of body composition and surgical and medical oncology. On the one hand, it has been

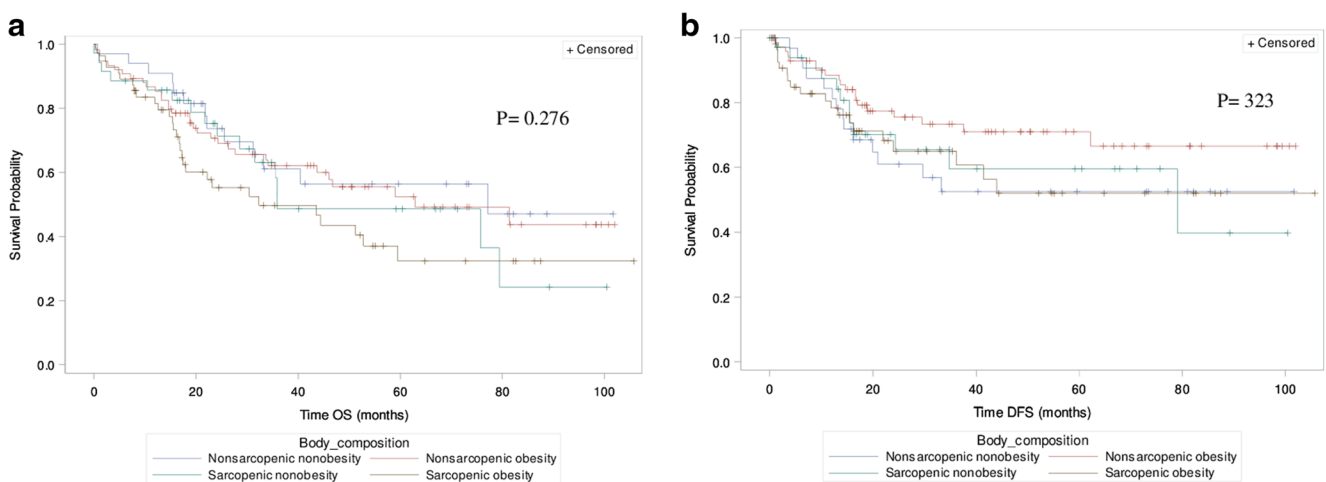


Fig. 3 Overall survival rates after gastrectomy for gastric cancer classified according to the 4-body composition categories (a). Disease-free survival rates after gastrectomy for gastric cancer classified according to the 4-body composition categories (b)

Table 4 Univariate and multivariate analysis of prognostic factors for overall survival

Variables	Overall Survival			
	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	HR (95% CI)	<i>P</i> value	HR (95% CI)	<i>P</i> value
Age (y)				
<75 (<i>n</i> =110)	1			
≥75 (<i>n</i> =88)	1.31 (0.87 – 1.99)	0.198		
Gender				
Male (<i>n</i> =114)	1.26 (0.83 – 1.93)	0.276		
Female (<i>n</i> =84)	1			
BMI (Kg/m ²)				
<30 (<i>n</i> =162)	1	0.539		
≥30 (<i>n</i> =36)	1.18 (0.70 – 2.00)			
ASA score				
I/II (<i>n</i> =90)	1		1	
III (<i>n</i> =108)	1.56 (1.02 – 2.41)	0.042	2.03 (1.18 – 3.50)	0.011
Preoperative Albumin				
<35 g/L (<i>n</i> =71)	2.02 (1.33 – 3.06)	0.001	1.44 (0.74 – 2.79)	0.286
≥35 g/L (<i>n</i> =127)	1		1	
Neutrophil lymphocyte ratio				
<5 (<i>n</i> =178)	1		1	
≥5 (<i>n</i> =20)	1.99 (1.10 – 3.59)	0.022	1.73 (0.80 – 3.78)	0.166
Platelet lymphocyte ratio				
<150 (<i>n</i> =106)	1		1	
≥150 - ≤300 (<i>n</i> =78)	0.95 (0.61 – 1.47)	0.812	1.28 (0.73 – 2.24)	0.382
>300 (<i>n</i> =14)	2.13 (1.07 – 4.24)	0.030	1.64 (0.66 – 4.09)	0.285
Prognostic Nutritional Index				
≥45 (<i>n</i> =105)	1		1	
<45 (<i>n</i> =93)	1.88 (1.23 – 2.86)	0.003	1.66 (0.85 – 3.24)	0.139
Preoperative weight loss >10%				
Yes (<i>n</i> =35)	2.97 (1.88 – 4.67)	< 0.001	2.78 (1.57 – 4.94)	< 0.001
No (<i>n</i> =163)	1		1	
Comorbidity				
Yes (<i>n</i> =156)	2.56 (13.56 – 257.15)	0.005	1.51 (0.70 – 3.24)	0.289
No (<i>n</i> =42)	1		1	
Type of resection				
Subtotal gastrectomy (<i>n</i> =122)	1			
Total gastrectomy (<i>n</i> =76)	1.01 (0.66 – 1.55)	0.968		
Lymph node dissection				
D1/D1+ (<i>n</i> =113)	1			
D2 (<i>n</i> =85)	1.10 (0.73 – 1.67)	0.647		
Transfused patients				
Yes (<i>n</i> =59)	1.67 (1.09 – 2.57)	0.018	0.61 (0.34 – 1.12)	0.110
No (<i>n</i> =139)	1		1	
Re-intervention				
Yes (<i>n</i> =13)	6.42 (3.37 – 12.21)	< 0.001	3.94 (1.19 – 13.00)	0.025
No (<i>n</i> =185)	1		1	

Table 4 (continued)

Variables	Overall Survival			
	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	HR (95% CI)	<i>P</i> value	HR (95% CI)	<i>P</i> value
Comprehensive complication index				
<26.2 (<i>n</i> =37)	1			
≥26.2 (<i>n</i> =46)	1.39 (0.79 – 2.43)	0.253		
Postoperative complications				
None (<i>n</i> =115)	1		1	
CD I/II (<i>n</i> =47)	1.60 (0.97 – 2.62)	0.065	0.86 (0.47 – 1.55)	0.610
CD ≥III (<i>n</i> =36)	2.82 (1.71 – 4.67)	<0.001	2.02 (0.82 – 4.98)	0.126
Adjuvant chemotherapy				
Yes (<i>n</i> =115)	0.89 (0.59 – 1.35)	0.576		
No (<i>n</i> =83)	1			
Tumor dimension				
<5cm (<i>n</i> =119)	1		1	
≥5cm (<i>n</i> =79)	1.53 (1.01 – 2.31)	0.045	0.93 (0.56 – 1.53)	0.767
Harvested lymph node				
<15 (<i>n</i> =7)	1			
≥15 (<i>n</i> =191)	1.45 (0.36 – 5.88)	0.606		
Tumor grade				
Well differentiated (<i>n</i> =28)	1		1	
Moderately differentiated (<i>n</i> =44)	3.33 (1.33 – 8.32)	0.010	1.88 (0.64 – 5.53)	0.252
Poorly differentiated (<i>n</i> =126)	3.18 (1.38 – 7.36)	0.007	2.02 (0.79 – 5.13)	0.141
TNM				
I (<i>n</i> =71)	1		1	
II/III (<i>n</i> =127)	3.34 (1.94 – 5.74)	<0.001	2.85 (1.51 – 5.39)	0.001
Resection margin				
R0 (<i>n</i> =192)	1			
R1 (<i>n</i> =6)	1.01 (0.32 – 3.21)	0.981		
Body composition				
NN (<i>n</i> =33)	1		1	
NO (<i>n</i> =75)	1.14 (0.60 – 2.17)	0.693	1.29 (0.60 – 2.77)	0.509
SN (<i>n</i> =35)	1.32 (0.64 – 2.75)	0.455	0.59 (0.23 – 1.50)	0.269
SO (<i>n</i> =55)	1.73 (0.90 – 3.33)	0.101	1.44 (0.67 – 3.12)	0.352

determined that the use of BMI to define obesity does not reflect the intracorporeal fat distribution well and fails to distinguish between peripheral and abdominal adiposity.³¹ Lumbar tissue areas have been validated as linearly related to the amount of skeletal muscle and visceral adipose tissue throughout the body.³⁵ However, many of these studies use the umbilicus as a reference point, resulting in a measurement error because it is a nonstatic reference point. On the other hand, there is a lack of consensus for specific cutoffs used to define sarcopenia and visceral obesity as dichotomous variables.³⁶ In our study, we used imaging criteria with validated cutoff points for the Western population to define body composition,²⁵ and we excluded patients with metastatic disease from our series.

This study showed a high prevalence of SO (27.7%) in gastric cancer patients undergoing surgery. The prevalence of SO previously published in other surgical oncologic populations ranged from 2 to 29%.^{17,18,19,20,25,27,33,34} This large variability could be attributed to inconsistent methods and criteria used to identify SO, limitations related to sample size, and of techniques being used to assess body composition,³⁷ as demonstrated by Reisinger et al.²⁷ in esophageal cancer patients where the prevalence of SO was compared using two different criteria. Only 2% of patients were classified as SO using Prado et al.²⁵ cutoff and the BMI > 30 kg/m²; however, when the same criteria were used to define sarcopenia but the definition of obesity was based on cutoff for visceral fat in L3,²⁶ the prevalence of SO increased to 17%.

Table 5 Univariate and multivariate analysis of prognostic factors for disease free survival

Variables	Disease Free Survival			
	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	HR (95% CI)	<i>P</i> value	HR (95% CI)	<i>P</i> value
Age (y)				
<75 (<i>n</i> =110)	1		1	
≥75 (<i>n</i> =88)	0.55 (0.32 – 0.95)	0.031	0.46 (0.24 – 0.87)	0.016
Gender				
Male (<i>n</i> =114)	1.39 (0.84 – 2.30)	0.206		
Female (<i>n</i> =84)	1			
BMI (Kg/m ²)				
<30 (<i>n</i> =162)	1			
≥30 (<i>n</i> =36)	0.88 (0.45 – 1.74)	0.722		
ASA score				
I/II (<i>n</i> =90)	1			
III (<i>n</i> =108)	0.98 (0.60 – 1.60)	0.938		
Preoperative Albumin				
<35 g/L (<i>n</i> =71)	1.94 (1.19 – 3.17)	0.008	1.68 (0.84 – 3.34)	0.143
≥35 g/L (<i>n</i> =127)	1		1	
Neutrophil lymphocyte ratio				
<5 (<i>n</i> =178)	1		1	
≥5 (<i>n</i> =20)	2.36 (1.20 – 4.63)	0.013	2.65 (1.21 – 5.80)	0.015
Platelet lymphocyte ratio				
<150 (<i>n</i> =106)	1			
≥150 – ≤300 (<i>n</i> =78)	1.02 (0.61 – 1.70)	0.950		
>300 (<i>n</i> =14)	1.49 (0.58 – 3.81)	0.409		
Prognostic Nutritional Index				
≥45 (<i>n</i> =105)	1		1	
<45 (<i>n</i> =93)	1.57 (0.96 – 2.57)	0.072	0.86 (0.44 – 1.67)	0.658
Preoperative weight loss >10%				
Yes (<i>n</i> =35)	3.77 (2.23 – 6.36)	< 0.001	3.32 (1.81 – 6.07)	< 0.001
No (<i>n</i> =163)	1		1	
Comorbidity				
Yes (<i>n</i> =156)	1.20 (0.65 – 2.22)	0.551		
No (<i>n</i> =42)	1			
Type of resection				
Subtotal gastrectomy (<i>n</i> =122)	1			
Total gastrectomy (<i>n</i> =76)	0.77 (0.46 – 1.30)	0.334		
Lymph node dissection				
D1/D1+ (<i>n</i> =113)	1			
D2 (<i>n</i> =85)	1.09 (0.67 – 1.79)	0.727		
Transfused patients				
Yes (<i>n</i> =59)	1.43 (0.85 – 2.41)	0.179		
No (<i>n</i> =139)	1			
Re-intervention				
Yes (<i>n</i> =13)	2.33 (0.73 – 7.49)	0.154		
No (<i>n</i> =185)	1			

Table 5 (continued)

Variables	Disease Free Survival			
	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	HR (95% CI)	<i>P</i> value	HR (95% CI)	<i>P</i> value
Comprehensive complication index				
<26.2 (<i>n</i> =37)	1.31 (0.63 – 2.73)	0.473		
≥26.2 (<i>n</i> =46)	1			
Postoperative complications				
None	1			
CD I/II	1.20 (0.67 – 2.14)	0.543		
CD ≥III	1.65 (0.86 – 3.18)	0.135		
Adjuvant chemotherapy				
Yes (<i>n</i> =115)	1.87 (1.13 – 3.09)	0.015	0.90 (0.48 – 1.69)	0.752
No (<i>n</i> =83)	1		1	
Tumor dimension				
<5cm (<i>n</i> =119)	1		1	
≥5cm (<i>n</i> =79)	2.04 (1.25 – 3.34)	0.005	1.54 (0.88 – 2.70)	0.132
Harvested lymph node				
<15 (<i>n</i> =7)	1			
≥15 (<i>n</i> =191)	1.11 (0.27 – 4.54)	0.884		
Tumor grade				
Well differentiated (<i>n</i> =28)	1		1	
Moderately differentiated (<i>n</i> =44)	4.37 (1.24 – 15.36)	0.022	3.11 (0.81 – 11.89)	0.097
Poorly differentiated (<i>n</i> =126)	4.84 (1.51 – 15.55)	0.008	2.76 (0.80 – 9.53)	0.109
TNM				
I (<i>n</i> =71)	1		1	
II/III (<i>n</i> =127)	6.19 (2.82 – 13.60)	<0.001	3.62 (1.47 – 8.95)	0.005
Resection margin				
R0 (<i>n</i> =192)	1			
R1 (<i>n</i> =6)	1.24 (0.30 – 5.06)	0.767		
Body composition				
NN (<i>n</i> =33)	1		1	
NO (<i>n</i> =75)	0.58 (0.29 – 1.17)	0.128	0.80 (0.39 – 1.67)	0.554
SN (<i>n</i> =35)	0.89 (0.41 – 1.92)	0.764	0.61 (0.24 – 1.58)	0.311
SO (<i>n</i> =55)	0.98 (0.49 – 1.96)	0.961	1.55 (0.73 – 3.30)	0.257

Our data showed that gastric cancer patients with preoperative SO did not have a higher rate of postoperative complications compared to the other categories of body composition. These findings are in line with that published by several authors in other types of cancer^{27,33}; however it contrasts with the results reported in other studies in which SO was associated with greater postoperative morbidity, both in patients with gastric cancer^{20,34} and in other oncological populations.^{17,19,32} On the other hand, our survival results showed that no category of body composition, including SO, was associated with worse long-term outcomes in gastric cancer patients. Nevertheless, as previously mentioned, the heterogeneity of methods used to

categorize patients as SO limits the ability to compare the results reported by the other authors.

Also of note, in our series, 54% of patients underwent a D1+ lymphadenectomy. Despite the fact that the gold standard of lymphadenectomy in gastric cancer is currently D2 without restriction regarding age or presence of comorbidities,²² several groups have shown that after extended lymph node dissection, overall survival in elderly patients with high comorbidity do not have a clear benefit due to high risk of perioperative complications.^{38,39} In our institution, the decision of the extension of lymphadenectomy was based on the preoperative multidisciplinary meeting; those patients

identified as high risk (older and important comorbidities) were selected to undergo a D1+ lymphadenectomy. The presence of obesity did not determine the type of lymphatic dissection, which is reflected in the fact that the distribution between the groups of body composition is homogeneous.

Our multivariate analysis indicated that advanced tumor stage was the strongest indicator of poor prognosis, which is consistent with previous data.^{40,41} Second, preoperative weight loss was an independent prognostic factor for OS and DFS as previously published by other authors,^{42,43} even being considered a superior predictor of results compared to other nutrition-based indices for identifying high-risk patients with gastric cancer.⁴⁴ Third, the patients with the highest comorbidity rate, determined by the ASA score, had a worse OS, similar to what was previously published in other oncological surgical populations.⁴⁵ Fourth, the results indicate that patients undergoing surgical reintervention have a worse OS, which has also been previously described.⁴⁶ Several reasons have been offered to explain these findings in patients with postoperative complications, such as not receiving⁴⁷ or postponing adjuvant chemotherapy⁴⁸ as well as the increase in perioperative stress,⁴⁹ all of which are related to a worse survival. Fifth, an elevated NRL was related to a worse DFS, as published in previous studies.^{50,51} NRL is an indicator of the systemic inflammatory response that has been correlated with the progression of gastric cancer in several studies.^{52,53}

On the other hand, the results of this study show that the nutritional status prior to the intervention was the only preoperatively modifiable predictor of poor prognosis, so we believe that efforts to treat these patients should continue to be directed toward an early diagnosis, early nutritional support, adequate staging, and adequate surgical technique, making an effort to avoid complications.

At present, there are no studies that have investigated the influence of SO on the oncologic outcome of these patients, nor studies in a Western population. This retrospective study is the first to investigate the impact of SO on the long-term outcome of patients undergoing surgery for gastric cancer with curative intent.

Our study has some limitations. First, it was a retrospective, single-center trial with a relatively small sample size. Second, the cutoff values for sarcopenia remain controversial. However, the cutoff values proposed by Prado et al used in this study are widely used to diagnose sarcopenia individuals in other surgical oncologic populations and are accepted for the diagnosis of cachexia associated with cancer.²⁵ Third, we could not collect data on other frailty parameters, including grip strength and levels of exhaustion, as part of sarcopenia definition, along with skeletal muscle mass, due to the study's retrospective design.

In conclusion, SO was not associated with worse outcome after gastric cancer surgery. Future studies are needed to determine the prognostic value of the measurement of preoperative body composition in gastric cancer patients.

Author Contribution V. Rodrigues made substantial contributions to the conception or design of the work, the acquisition, analysis and interpretation of data for the work.

F. Landi made substantial contributions to the acquisition of data and made drafting the work and revising it critically for important intellectual content.

R. Mast made substantial contributions to the acquisition of data for the work.

S. Castro and N. Rodríguez made agreement to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

J. Pradell, A. Gantxegi, and M. López-Cano made drafting the work and revising it critically for important intellectual content.

M. Armengol made the final approval of the version to be published.

Compliance with ethical standards

Conflict of Interest The authors declare that they have no conflicts of interest.

References

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: Cancer Journal for Clinicians* 2018; 68: 394-424.
2. Dycken B, Bigam D, Cass C, Mackey J, Joy A, Hamilton S. Gastric Adenocarcinoma: Review and considerations for future directions. *Annals of Surgery* 2005; 241: 27-39.
3. Macdonald J. Gastric Cancer: Nagoya Is Not New York. *Journal of Clinical Oncology* 2011; 29: 33: 4348-50.
4. Russo A, Li P, Strong V. Differences in the multimodal treatment of gastric cancer: East versus west. *Journal of Surgical Oncology*. 2017;115:603-614.
5. Waddell T, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D. Gastric Cancer: ESMO-ESSO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2013 Oct;24Suppl6:vi57-63.
6. Tu RH, Lin JX, Li P, Xie JW, Wang JB, Lu J, Chen QY, Cao LL, Lin M, Zheng CH, Huang CM. Comprehensive Complication Index Predicts Cancer-Specific Survival of Patients with Postoperative Complications after Curative Resection of Gastric Cancer. *Gastroenterology research and practice*. 2018; 2018:4396018.
7. Bartlett EK, Roses RE, Kelz RR, Drebin JA, Fraker DL, Karakousis GC. Morbidity and mortality after total gastrectomy for gastric malignancy using the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program database. *Surgery*. 2014;156:298-304.
8. Claassen YHM, Hartgrink HH, Dikken JL, de Steur WO, van Sandick JW, van Grieken NCT, Cats A, Trip AK, Jansen EPM, Meershoek-Klein Kranenbeerg WM, Braak JPB, Putter H, van Berge Henegouwen MI, Verhij M, van de Velde CJH. Surgical morbidity and mortality after neoadjuvant chemotherapy in the CRITICS gastric cancer trial. *European Journal of Surgical Oncology*. 2018;44:613-619.
9. Dewys WD, Begg C, Lavin PT, Band PR, Bennett JM, Bertino JR, Cohen MH, Douglass HO, Engstrom PF, Ezdinli EZ, Horton J, Johnson GJ, Moertel CG, Oken MM, Perlia C, Rosenbaum C, Silverstein MN, Skeel RT, Sponzo RW, Torney DC. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. *The American Journal of Medicine* 1980; 69: 491-497

10. Mariette C, De Botton ML, Piessen G. Surgery in esophageal and gastric cancer patients: what is the role for nutrition support in your daily practice? *Annals of Surgical Oncology* 2012; 19: 2128-2134.
11. Yang Z, Zhou X, Ma B, Xing Y, Jiang X, Wang Z. Predictive value of preoperative sarcopenia in patients with gastric cancer: a meta-analysis and systematic review. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 2018;22:1890-1902.
12. Sierzega M, Chrzan R, Wiktorowicz M, Kobdzieczyk P, Richter P. Prognostic and predictive implications of sarcopenia in Western patients undergoing gastric resections for carcinoma of the stomach. *Journal of Surgical Oncology* 2019;1-10.
13. Zhuang CL, Huang DD, Pang WY, Zhou CJ, Wang SL, Lou N, Ma LL, Yu Z, Shen X. Sarcopenia is an independent predictor of severe postoperative complications and long-term survival after radical gastrectomy for gastric cancer: Analysis from a large-scale cohort. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95:e3164.
14. Bickenbach KA, Denton B, Gonen M, Brennan MF, Coit DG, Strong VE. Impact of obesity on perioperative complications and long-term survival of patients with gastric cancer. *Annals of Surgical Oncology* 2013;20:780-7.
15. Takeuchi M, Ishii K, Seki H, Yasui N, Sakata M, Shimada A, Matsumoto H. Excessive visceral fat area as a risk factor for early postoperative complications of total gastrectomy for gastric cancer: a retrospective cohort study. *BMS Surgery*. 2016;16(1): 54.
16. Zhang y, Wang JP, Wang XL, Tian H, Gao TT, Tang LM, Tian F, Wang JW, Zheng HJ, Zhang L, Gao XJ, Li GL, Wang XY. Computed tomography-quantified body composition predicts short-term outcomes after gastrectomy in gastric cancer. *Current Oncology* 2018; 25(5): e411-e422.
17. Okumura S, Kaido N, Hamaguchi Y, Shirai H, Yao S, Yagi S, Kamo N, Hatano E, Okajima H, Takaori K, Uemoto S. Visceral adiposity and sarcopenic visceral obesity are associated with poor prognostic after resection of pancreatic cancer. *Annals of Surgical Oncology* 2017;24(12):3732-3740.
18. Kocher NJ, Jafri S, Balabhadra S, Lehman E, Gardner J, Vijay K, Sarwani N, Raman JD. Is sarcopenia and sarcopenic obesity associated with clinical and pathological outcomes in patients undergoing radical nephroureterectomy?. *Urologic Oncology* 2018;36(4): 156.e17-156.e22.
19. Kobayashi A, Kaido T, Hamaguchi Y, Okumura S, Shirai H, Yao S, Kamo N, Yagi S, Taura K, Okajima H, Uemoto S. Impact of sarcopenic obesity on outcomes in patients undergoing hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Annals of Surgery*. 2019; 269(5): 924-931.
20. Zhang W, Lin J, Chen WS, Huang YS, Wu RS, Chen XD, Lou N, Chi CH, Hu CY, Shen X. Sarcopenic obesity is associated with severe postoperative complications in gastric cancer patients undergoing gastrectomy: a prospective study. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 2018; 22(11):1861-1869.
21. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Annals of Surgery* 2004;240(2):205-13.
22. Smyth EC, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D, ESMO Guidelines Committee. Gastric Cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2016;27(suppl 5): v38-v49.
23. Allum W, Lordick F, Alsina M, Andritsch E, Ba-Ssalamah A, Beishon M, Braga M, Caballero C, Carneiro F, Cassinello F, Dekker JW, Delgado-Bolton R, Haustermans K, Henning G, Hutter B, Lovey J, Netikova IS, Obermannová R, Obert S, Rostoft S, Saarto T, Seufferlein T, Sheth S, Wynter-Blyth V, Costa A, Naredi P. ECCO essential requirements for quality cancer care: Oesophageal and gastric cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2018; 122:179-193.
24. Ajani JA, Lee J, Sano T, Janjigian YY, Fan D, Song S. Gastric Adenocarcinoma. *Nature Reviews Disease Primers*. 2017; 3:17036.
25. Prado CMM, Lieff JR, McCargar LJ, Reiman T, Sawyer MB, Martin L, Baracos VE. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of respiratory and gastrointestinal tracts: a population based study. *The Lancet Oncology*. 2008; 9:639-635.
26. Doyle SL, Bennet AM, Donohoe CL, Mongan AM, Howard JM, Lithander FE, Pidgeon GP, Reynolds JV, Lysaght J. Establishing computed tomography-defined visceral fat area thresholds for use in obesity-related cancer research. *Nutrition Research*. 2013;33(3): 171-179.
27. Reisinger KW, Bosmans JW, Uittenbogaart M, Alsoumaili A, Poeze M, Sosef MN, Derikx JP. Loss of skeletal muscle mass during neoadjuvant chemoradiotherapy predicts postoperative mortality in esophageal cancer surgery. *Annals of Surgical Oncology*. 2015; 22(13): 4445-4452.
28. Snijder MB, van Dam RM, Visser M, Seidell JC. What aspects of body fat are particularly hazardous and how do we measure them?. *International Journal of Epidemiology*. 2006; 35(1): 83-92.
29. Tegels JJ, van Vugt JL, Reisinger KW, Hulswé KW, Hoofwijk AG, Derikx JP, Stoot JH. Sarcopenia is highly prevalent in patients undergoing surgery for gastric cancer but not associated with worse outcomes. *Journal of Surgical Oncology*. 2015;112(4):403-407.
30. Martin L, Birdsell L, Macdonald N, Reiman T, Clandinin MT, McCargar LJ, Murphy R, Ghosh S, Sawyer MB, Baracos VE. Cancer cachexia in the age of obesity: skeletal muscle depletion is a powerful prognostic factor, independent of body mass index. *Journal of Clinical Oncology*. 2013; 31: 1539-1547.
31. Wang SL, Ma LL, Chen XY, Zhou DL, Li B, Huang DD, Yu Z, Shen X, Zhuang CL. Impact of visceral fat on surgical complications and long-term survival of patients with gastric cancer after radical gastrectomy. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2018;72:436-445.
32. Gruber ES, Jomrich G, Tamandi D, Gnatt M, Schindl M, Sahara K. Sarcopenia and sarcopenic obesity are independent adverse prognostic factors in resectable ductal adenocarcinoma. *PLoS ONE*. 2019; 14(5): e0215915.
33. Lodewick TM, van Nijnatten TJ, van Dam RM, van Mierlo K, Dello SA, Neumann UP, Olde Damink SW, Dejong CH. Are sarcopenia, obesity and sarcopenic obesity predictive of outcome in patients with colorectal liver metastases?. *HPB (Oxford)*. 2015;17(5):438-446.
34. Nishigori T, Tsunoda S, Okobe H, Tanaka E, Hisamori S, Hosogi H, Shinohara H, Sakai Y. Impact of sarcopenic obesity on surgical site infection after laparoscopic total gastrectomy. *Annals of Surgical Oncology*. 2016;23 (suppl 4): 524-531.
35. Shen W, Punyanitya M, Wang Z, Gallagher D, St-Onge MP, Albu J, Heymsfield SB, Heshka S. Total body skeletal muscle and adipose tissue volume: estimation from a single abdominal cross-sectional image. *Journal of Applied Physiology* 1985. 2004; 97(6): 2333-8.
36. Hopkins JJ, Skubleny D, Bigam DL, Baracos VE, Eurich DT, Sawyer MB. Barriers to the interpretation of body composition in colorectal cancer: A review of the methodological inconsistency and complexity of the CT-defined body habitus. *Annals of Surgical Oncology*. 2018 25(5): 1381-1394.
37. Carneiro IP, Mazurak VC, Prado CM. Clinical implications of sarcopenic obesity in cancer. *Current Oncology Reports*. 2016; 18(10): 62.
38. Ramos MFKP, Pereira MA, Dias AR, Yagi OK, Zaidan EP, Ribeiro-Junior U, Zilberstein B, Ceconello I. Surgical outcomes of gastrectomy with D1 lymph node dissection performed for patients with unfavorable clinical conditions. *European Journal of Surgical Oncology*. 2019; 45(3): 460-465.

39. Rauseri S, Ruspi L, Rosa F, Morgagni P, Marrelli D, Cossu A, Cananzi FC, Lomonaco R, Coniglio A, Biondi A, Cipollari C, Graziosi L, Fumagalli U, Casella F, Bertoli P, di Leo A, Alfieri S, Vittimberga G, Roviello F, Orsenigo E, Quagliuolo V, Montemurro S, Baiocchi G, Persiani R, Bencivenga M, Donini A, Rosati R, Sansonetti A, Ansaloni L, Zanoni A, Galli F, Dionigi G, Italian Research Group for Gastric Cancer (IRGGC). Extended lymphadenectomy in elderly and/or highly comorbid gastric cancer patients: a retrospective multicenter study. *European Journal of Surgical Oncology*. 2016; 42(12): 1881-1889.
40. Verlato G, Marrelli D, Accordini S, Bencivenga M, Di Leo A, Marchet A, Petrioli R, Zoppini G, Muggeo M, Roviello F, de Manzoni G. Short-term and long-term risk factors in gastric cancer. *World Journal of Gastroenterology*. 2015 7;21(21): 6434-43.
41. Wu XJ, Miao RL, Li ZY, Bu ZD, Zhang LH, Wu AW, Zong XL, Li SX, Shan F, Ji X, Ren H, Ji JF. Prognostic value of metastatic lymph node ratio as an additional tool to the TNM stage system in gastric cancer. *European Journal of Surgical Oncology*. 2015; 41(7): 927-33.
42. Liu X, Qiu H, Liu J, Chen S, Xu D, Li W, Zhan Y, Li Y, Chen Y, Zhou Z, Sun X. A novel prognostic score, based on preoperative nutritional status, predicts outcomes of patients after curative resection for gastric cancer. *Journal of Cancer*. 2016; 7(14): 2148-2156.
43. Zheng HL, Lu J, Li P, Xie JW, Wang JB, Lin JX, Chen QY, Cao LL, Lin M, Tu R, Huang CM, Zheng CH. Effects of preoperative malnutrition on short and long-term outcomes of patients with gastric cancer: can we do better?. *Annals of Surgical Oncology*. 2017; 24:3376.
44. Liu X, Qiu H, Kong P, Zhou Z, Sun X. Gastric cancer, nutritional status and outcome. *OncoTargets and therapy*. 2017; 10:2107-2114.
45. Djaladat H, Bruns HM, Miranda G, Cai J, Skinner EC, Daneshmand S. The association of preoperative serum albumin level and American Society of Anesthesiologists (ASA) score on early complications and survival of patients undergoing radical cystectomy for urothelial bladder cancer. *BJU International*. 2014; 113(6): 887-93.
46. Wang S, Xu L, Wang Q, Li J, Bai B, Li Z, Wu X, Yu P, Li X, Yin J. Postoperative complications and prognosis after radical gastrectomy for gastric cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *World Journal of Surgical Oncology*. 2019; 17(1): 52.
47. Jin LX, Sanford DE, Squires MH 3rd, Moses LE, Yan Y, Poultsides GA, Votanopoulos KI, Weber SM, Bloomston M, Pawlik TM, Hawkins WG, Linehan DC, Schmidt C, Worhunsky DJ, Acher AW, Cardona K, Cho CS, Kooby DA, Levine EA, Winslow E, Saunders N, Spolverato G, Colditz GA, Maithel SK, Fields RC. Interaction of postoperative morbidity and receipt of adjuvant therapy on long-term survival after resection for gastric adenocarcinoma: results from the U.S. Gastric Cancer Collaborative. *Annals of Surgical Oncology*. 2016;23: 2398-408.
48. Qu JL, Qu XJ, Li X, Zhang JD, Teng YE, Jin B, Zhao MF, Yu P, Liu DY, Liu YP. Early initiation of fluorouracil-based adjuvant chemotherapy improves survival in patients with resectable gastric cancer. *Journal of BUON*. 2015; 20:800-7.
49. O'Leary DP, Wang JH, Cotter TG, Redmond HP. Less stress, more success? Oncological implications of surgery-induced oxidative stress. *Gut*. 2013; 62:461-70.
50. Miyamoto R, Inagawa S, Sano N, Tadano S, Adachi S, Yamamoto M. The neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) predicts short-term and long-term outcomes in gastric cancer patients. *European Journal of Surgical Oncology*. 2018; 44(5): 607-612.
51. Yamanaka T, Matsumoto S, Teramukai S, Ishiwata R, Nagai Y, Fukushima M. The baseline ratio of neutrophils to lymphocytes is associated with patient prognosis in advanced gastric cancer. *Oncology*. 2007; 73:215-20.
52. Shimada H, Takiguchi N, Kainuma O, Soda H, Ikeda A, Cho A, Mayazaki A, Gunji H, Yamamoto H, Nagata M. High preoperative neutrophil-lymphocyte ratio predicts poor survival in patients with gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2010; 13:170-6.
53. Jung MR, Park YK, Jeong O, Seon JW, Ryu SY, Kim DY, Kim YJ. Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts poor survival following resection in late stage gastric cancer. *Journal of Surgical Oncology*. 2011; 104:504-10.

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.