UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

INSTITUTO DE NUTRIÇÃO JOSUÉ DE CASTRO

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO

RELAÇÃO ENTRE ESTADO NUTRICIONAL, MARCADORES INFLAMATÓRIOS, DESFECHOS CLÍNICOS E SOBREVIDA EM PACIENTES COM CÂNCER COLORRETAL

THIAGO HUAYTALLA SILVA

Rio de Janeiro

Março/2021

THIAGO HUAYTALLA SILVA

RELAÇÃO ENTRE ESTADO NUTRICIONAL, MARCADORES INFLAMATÓRIOS, DESFECHOS CLÍNICOS E SOBREVIDA EM PACIENTES COM CÂNCER COLORRETAL

Dissertação de mestrado acadêmico apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição do Instituto de Nutrição Josué de Castro da Universidade Federal do Rio de Janeiro como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de mestre em Nutrição Humana.

Orientadora: Drª Wilza Arantes Ferreira Peres.
Coorientador: Dr Leonardo Borges Murad.

Rio de Janeiro

Março/2021

RELAÇÃO ENTRE ESTADO NUTRICIONAL, MARCADORES INFLAMATÓRIOS, DESFECHOS CLÍNICOS E SOBREVIDA EM PACIENTES COM CÂNCER COLORRETAL

THIAGO HUAYTALLA SILVA

Dissertação de mestrado submetida ao Programa de Pós-graduação em Nutrição do Instituto de Nutrição Josué de Castro da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos para a obtenção do grau de mestre em Nutrição Humana.

Examinada por:

_____

Professora Dra. Wilza Arantes Ferreira Peres (Presidente/ Orientadora)
Universidade Federal do Rio de Janeiro / Instituto de Nutrição Josué de Castro

_____

Dr. Leonardo Borges Murad (Coorientador)
Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva

_____

Professora Dra. Dayana Rodrigues Farias (Revisora/ Examinadora titular)
Universidade Federal do Rio de Janeiro / Instituto de Nutrição Josué de Castro

_____

Professora Dra. Eliane Lopes Rosado (Examinadora titular)
Universidade Federal do Rio de Janeiro / Instituto de Nutrição Josué de Castro

_____

Professora Dra. Renata Brum Martucci (Examinadora titular)
Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva

Rio de Janeiro

Março/2021

Agradecimento

À Deus pela força para superar cada desafio e por permitir que eu estudasse toda a minha formação superior em instituições públicas.

Agradeço à minha mãe que forneceu toda a base para minha formação pessoal e acadêmica, com incentivo e apoio incondicional. Obrigada pelo amor e carinho, por sofrer e se alegrar comigo em cada minuto desse trajeto.

Aos meus orientadores, Wilza Peres e Leonardo Murad, pela confiança e aprendizado nesses mais de dois anos. Obrigado por acreditar no meu sonho, abrir portas e criar pontes para que eu executasse meu projeto.

A Universidade Federal do Rio de Janeiro e ao Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) pela oportunidade de desenvolver esse trabalho.

A toda equipe de nutrição do INCA, em especial a Viviane Dias Rodrigues e Patrícia Feijó, que me apoiaram e deram subsídio para que eu possa atuar na assistência e na pesquisa.

A equipe do Registro médico do INCA que sempre estavam solícitos a buscar os prontuários com todo o profissionalismo e atenção.

As professoras Drª da banca examinadoras por terem aceitado ao convite e por ter separado um tempo para contribuir na análise desta dissertação.

A todos os meus pacientes que me deram e dão forças para seguir em frente mesmo em dias de esgotamento. Todos foram fundamentais para que a cada dia eu melhore como pessoa e profissional, tentando oferecer o melhor que eu possa.

Apresentação

O presente estudo é fruto do trabalho que desenvolvi como aluno do Mestrado Acadêmico do Programa de Pós-graduação em Nutrição do Instituto de Nutrição Josué de Castro na Universidade Federal do Rio de Janeiro. Minha trajetória nesta pesquisa se iniciou em 2017, ainda como residente do INCA, em uma conversa com o meu futuro orientador da residência. Na época, falávamos da nossa trajetória na graduação, que por coincidência foi na mesma faculdade e muito similar, sempre lutando pela educação pública e de qualidade. Logo, naturalmente, estávamos falando sobre pesquisa e dessa conversa se iniciou o projeto e um grupo de pesquisa que a cada ano aumenta.

Em meados de 2018 enviamos um e-mail para minha futura orientadora do mestrado. Para minha surpresa, logo, foi agendada uma reunião, onde foi aceito o projeto de mestrado com acolhimento e confiança ímpares. Fiquei ainda mais motivado, e com isso vieram mais responsabilidades e desafios. Um dos meus sonhos sempre foi trabalhar na assistência, ensino e pesquisa. A UFRJ abriu a porta para continuar na área acadêmica e o INCA para trabalhar na assistência e me aperfeiçoar em Terapia Nutricional em Tumores Hematológicos.

Grandes sonhos grandes desafios. No final de 2018 estava eu escrevendo minha defesa de residência, projeto de mestrado e estudando para o concurso do aperfeiçoamento do INCA. Graças a Deus consegui passar em ambos e realizar o início do meu sonho. O projeto que havia escrito teve mudanças ao longo do mestrado, e teve como objetivo investigar o valor prognóstico do estado nutricional e inflamação sistêmica em pacientes com câncer colorretal em fase pré-tratamento. Estas são importantes variáveis no curso da doença, nas quais alterações negativas podem estar associadas a um pior prognóstico.

O interesse sobre o tema vem da minha observação na assistência da utilização de intervenções fúteis em diversas áreas da oncologia. Os pacientes passam por diversos problemas desde o diagnóstico e sentia e sinto o dever de proporcionar uma sobrevida digna para esses pacientes e para isso eu tinha que entender o prognóstico. Além disso, tinha o objetivo pessoal de utilizar ferramentas de baixo custo, de fácil acesso e aplicabilidade na área clínica. Ferramentas essas que possam ser usadas no Sistema Único de Saúde. Assim, podia devolver um pouco para a sociedade esses anos de estudo e trabalho na rede pública. E sem demagogia alguma, trabalhar e poder estudar na rede pública é um dos maiores prazeres da minha vida.

A dissertação apresenta a contextualização do tema e métodos e os resultados contemplam dois manuscritos. As referências atendem ao formato proposto pela Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT). Já os manuscritos estão conforme as orientações das revistas. O primeiro já publicado com o desfecho no encaminhamento para os cuidados paliativos exclusivos, é um tema e uma paixão que luto diariamente para disseminar e pôr em prática. O

segundo tem como o desfecho o óbito, mesmo com o avanço no tratamento há aumento da mortalidade.

Espero que com esse trabalho possa subsidiar discussões e pesquisas futuras, que possam melhorar a sobrevida e dar dignidade a essa população.

Hoje trabalhando na assistência, ensino e pesquisa e podendo contribuir para a sociedade só posso dizer que me sinto honrado e agradecido.

“A vida é um ciclo e teremos que passar nossos próprios tempos difíceis... Que possamos olhar o passado e aprender com ele, e construir um futuro verdadeiramente novo!”

Autor desconhecido.

“É melhor tentar e falhar que preocupar-se e ver a vida passar.
É melhor tentar, ainda que em vão, que sentar-se fazendo nada até o final.
Eu prefiro na chuva caminhar, que em dias frios em casa me esconder.
Prefiro ser feliz, embora louco, que em conformidade viver.”

Martin Luther King.

Resumo da dissertação apresentada ao PPGN/UFRJ como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de mestre em Nutrição Humana.

RELAÇÃO ENTRE ESTADO NUTRICIONAL, MARCADORES INFLAMATÓRIOS, DESFECHOS CLÍNICOS E SOBREVIDA EM PACIENTES COM CÂNCER COLORRETAL

THIAGO HUAYTALLA SILVA

Orientadores: Wilza Arantes Ferreira Peres; Leonardo Borges Murad.

Resumo

O câncer colorretal (CCR) é um problema de saúde pública crescente em todo o mundo, sendo a terceira mais prevalente em ambos os sexos e é responsável pela segunda causa de morte por câncer. Apesar dos imensos esforços no desenvolvimento de tratamentos avançados para esta doença, a sobrevida global (SG) do CCR ainda permanece baixa. O estado nutricional e a inflamação sistêmica são fatores de significativa relevância em pacientes com CCR, uma vez que podem levar a alterações fisiopatológicas que comprometem a ingestão, digestão e absorção de nutrientes, podendo comprometer o prognóstico da doença. Assim, os principais objetivos desta dissertação foram identificar os fatores associados ao encaminhamento de pacientes com CCR à Unidade de Cuidados Paliativos (UCP) e investigar os preditores de SG em diferentes ferramentas de avaliação nutricional em pacientes com CCR em fase pré-tratamento. Trata-se de um estudo de coorte retrospectiva. Foram incluídos pacientes com diagnóstico de CCR confirmado pelo laudo histopatológico, em fase pré-tratamento, com idade a partir de 20 anos, de ambos os sexos, matriculados no Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, entre janeiro de 2007 a junho de 2015, acompanhados por 5 anos. O Índice de Massa Corporal (IMC), Perda de Peso (PP), avaliação subjetiva global produzida pelo paciente e o sistema de grade de IMC ajustado pela PP (IMC/%PP), foram utilizadas para avaliar o estado nutricional. Foram coletados dados do hemograma e de inflamação sistêmica, que foram avaliados pela razão neutrófilo linfócito (RNL) e razão plaqueta linfócito, proteína C-reativa e albumina. Além disso, foram coletados dados sociodemográficos, estilo de vida e dados clínicos. Para as análises estatísticas foram realizadas curvas de característica de operação do receptor (ROC – do inglês *Receiver Operating Characteristic*) para determinar o ponto para predizer óbito. Foi realizada regressão logística multivariada para avaliar os fatores de risco para o encaminhamento dos pacientes com CCR à UCP, e cálculo do *odds ratio* (OR). A SG foi estimada pelo método Kaplan-Meier e o teste *Log-rank* que foi empregado para a comparação dos diferentes estratos de cada variável. O modelo multivariado de riscos proporcionais de Cox foi usado para identificar fatores prognósticos independentes para SG e as razões de risco (HRs) com intervalos de confiança de 95% (IC 95%). Além disso, a estatística de concordância de Harrell (c) foi realizada. Foram considerados estatisticamente significativos $p<0,05$. Os resultados demonstraram que tumores em estágios III e IV (OR:

2,05; IC 95%: 1,12-3,76) e RNL>3 (OR: 1,89; IC 95%: 1,12-3,17) foram fatores associados ao encaminhamento dos pacientes para a UCP. Outrossim, PP grave (HR: 2,42; p< 0,001; IC 95%: 1,50-3,89) e o IMC/%PP 3-4 (HR: 2,01; p= 0,001; IC 95%: 1,34-3,02) foram preditores independentes de pior SG. Ambos os modelos tiveram a mesma área sob a curva ROC (c: 0,7) com boa discriminação e valor preditivo. Em conclusão, o CCR em estágio avançado e a inflamação sistêmica exacerbada foram fatores independentes associados ao encaminhamento dos pacientes para à UCP, o que ocorreu tardiamente na trajetória da doença. Os piores estados nutricionais, de acordo com PP e IMC/%PP, foram preditores independentes de SG em fase pré-tratamento.

Palavra-chave: Neoplasia colorretal; Estado Nutricional; Inflamação; Prognóstico.

RELATIONSHIP BETWEEN NUTRITIONAL STATUS, INFLAMMATORY MARKERS, CLINICAL OUTCOMES AND SURVIVAL IN PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER

THIAGO HUAYTALLA SILVA

Orientadors: Wilza Arantes Ferreira Peres; Leonardo Borges Murad.

Abstract

The incidence of colorectal cancer (CRC) is increasing worldwide, being the third in both sexes and the disease represents the second leading cause of cancer death. Despite immense efforts to develop advanced treatments for this disease, CRC's overall survival (OS) remains low. Nutritional status and systemic inflammation are factors of significant relevance in patients with CRC, since it can lead to pathophysiological changes that compromise the intake, digestion and absorption of nutrients, which may compromise the prognosis of the disease. Thus, the main aims of this dissertation were to identify factors associated with the referral of patients with CRC to the Palliative Care Unit (PCU) and to investigate the predictors of SG in different nutritional assessment tools in patients with CRC in the pre-treatment phase. This is a retrospective cohort study. Patients with a diagnosis of CRC confirmed by histopathological report, in the pre-treatment phase, aged ≥20 years, of both sexes, enrolled at the José Alencar Gomes da Silva National Cancer Institute, between January 2007 to June, were included. 2015, followed for 5 years. The Body Mass Index (BMI), Weight Loss (WL), Patient-Generated Subjective Global Assessment and the BMI-adjusted WL percentage grading system (BMI/%WL), were used to assess the nutritional status. Complete blood count and systemic inflammation data were collected, which were evaluated by the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio, C-reactive protein and albumin. In addition, sociodemographic, lifestyle and clinical data were collected. For the statistical analysis, a Receiver Operating Characteristic (ROC) curve was performed to determine the point to predict death. Multivariate logistic regression was performed to assess risk factors for referral of patients with CRC to the PCU, generating odds ratios (OR). OS was estimated using the Kaplan-Meier method, the Log-rank test that was used to compare the different strata of each variable. Cox's multivariate proportional hazards model was used to identify independent prognostic factors for OS and risk ratios (HR) and 95% confidence intervals (95% CIs) were calculated. In addition, a Harrell (c) concordance statistic was performed. A p-value <0.05 was considered statistically significant. The results showed that tumors in stages III and IV (OR: 2.05; 95% CI: 1.12-3.76) and NLR> 3 (OR: 1.89; 95% CI: 1.12-3.17) were factors associated with the referral of patients to the PCU. Furthermore, severe WL (HR: 2.42; p <0.001; 95% CI: 1.50-3.89) and BMI/%WL 3-4 (HR: 2.01; p = 0.001; 95% CI: 1.34-3.02) were independent predictors of worst OS. Both models had the same area under the ROC curve (c: 0.7) with good discrimination and predictive value. In

conclusion, CRC in an advanced stage and exacerbated systemic inflammation were independent factors associated with the referral of patients to the CPU, which occurred late in the course of the disease. The worst nutritional status, according to PP and BMI /% PP, were independent predictors of OS in the pre-treatment phase.

Keywords: Colorectal Neoplasm; Nutritional Status; Inflammation; Prognosis.

Lista De Quadro e Tabelas

Quadro 1. Comparação entre os sistemas de classificação TNM e Dukes para câncer colorretal.

Quadro 2. Classificação de perda de peso segundo Blackburn et al, (1977).

Quadro 3. Classificação do índice de massa corporal segundo Organização Mundial da Saúde.

Quadro 4. Representação do sistema de grade de IMC ajustado pela PP.

Quadro 5. Definições do *Eastern Cooperative Oncology Group*.

Tabela 1. Estadiamento TNM do câncer colorretal de acordo com a AJCC.

MANUSCRITO 1

Table 1. Clinical, nutritional and biochemistry characteristics of colorectal cancer patients according to referral to the palliative care unit.

Table 2. Clinical, nutritional and biochemistry factors related to referral of colorectal cancer patients to the palliative care unit.

MANUSCRITO 2

Table 1 Body mass index –adjusted weight loss percentage grading system.

Table 2 Baseline clinical characteristics of the patients with colorectal cancer (N= 361).

Table 3 Nutritional and laboratory characteristics of the patients with colorectal cancer according to death (N= 361).

Table 4 Crude analysis of predictors of overall survival in patients with colorectal cancer.

Table 5 Models multivariate analysis of nutritional status parameters of predictors of overall survival in patients with colorectal cancer.

Supplementary table 1. Association of variables among patients with colorectal cancer with and without nutritional status indicators (n=805).

Lista de Figuras

Figura 1. Representação dos tamanhos de pólipos e suas fases até o início do câncer.

Figura 2. Representação da distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2018 por sexo, exceto pele não melanoma.

Figura 3. Benefício dos cuidados paliativos durante o curso da doença.

Figura 4. Modificado da matriz de classificação da grade de Martin et al. (2015) baseado em agrupamentos de índice de massa corporal e perda de peso.

Figura 5. Fluxograma do estudo.

MANUSCRITO 1

Figure 1. Time to referral to the palliative care unit according to the nutritional characteristics of colorectal cancer patients.

Figure 2. Time to referral to the palliative care unit according to biochemistry characteristics of colorectal cancer patients.

Figure 3. Time to referral to the palliative care unit according to neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratio in colorectal cancer patients.

MANUSCRITO 2

Figure 1. Flow diagram of sample selection.

Figure 2. Receiver operating characteristic curve of the neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio as a predictor of death in 5 years in patients with colorectal cancer.

Figure 3. Kaplan-Meier survival curves according to body mass index, weight loss and combining body mass index and percentage of weight loss classification in patients with colorectal cancer.

Lista de Abreviaturas e Siglas

AJCC: *American Joint Committee on Cancer*

APC: *Adenomatous Polyposis Coli*

ASG: Avaliação subjetiva global

ASG-PPP: Avaliação subjetiva global produzida pelo paciente

CCR: Câncer colorretal

CEA: *Carcinoembryonic antigen*

Cm: Centímetros

DCC: *Deleted in colorectal carcinoma*

DM: Diabetes *mellitus*

DNA: *Deoxyribonucleic acid*

EPGm: Escore prognóstico de Glasgow modificado

FAP: Polipose adenomatosa familiar

HAS: Hipertensão arterial sistêmica

HC I: Hospital de Câncer I

HR: *Hazard ratio*

IC: Intervalo de confiança

IIQ: Intervalo interquartil

IL-1: Interleucina-1

IL-6: Interleucina-6

IMC: Índice de massa corporal

INCA: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva

IPN: Índice Prognóstico Nutricional

Kg: Quilograma

KRAS: *V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*

M: Metro

MAD4: *Mothers against decapentaplegic homolog 4*

OR: *Odds ratio*

OMS: Organização Mundial da Saúde

PCR: Proteína C-reativa

PCU: *Palliative care unit*

PP: Perda de peso

PS: *Performance status*

RLM: Razão Linfócito Monócito

RNL: Razão Neutrófilo Linfócito

RPL: Razão Plaqueta Linfócito

ROC: *Receiver operator characteristic*

SG: Sobrevida global

STATA: *Stata data analysis and statistical software*

TCLE*:* Termo de consentimento livre e esclarecido

TGF-β: *Transforming growth factor*

TGFBR2: *Transforming growth factor beta receptor* 2

TNF-alfa: Fator de Necrose Tumoral alfa

TNM: Classificação dos tumores malignos (*Tumor, Node, Metastasis*)

TP53: *Tumor protein 53*

UCP: Unidade de Cuidados Paliativos

UFRJ: Universidade Federal do Rio de Janeiro

WHO: *World health organization*

Lista de Anexos

Anexo 1. Formulário de coleta de dados

Anexo 2. Termo de confiabilidade

Anexo 3. Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa.

Sumário

1. INTRODUÇÃO 18

1.1 Carcinogênese colorretal 18

1.2 Epidemiologia e câncer colorretal 20

1.3 Fatores de risco 22

1.4 Diagnóstico e estadiamento do câncer colorretal 24

1.5 Cuidados paliativos e câncer 27

1.6 Inflamação e câncer colorretal 29

1.7 Estado nutricional e câncer colorretal 32

2. JUSTIFICATIVA 37

3. HIPÓTESES 39

4. OBJETIVOS 39

4.1 Objetivo geral 39

4.2 Objetivos específico 39

5. MÉTODOS 40

5.1 Delineamento do estudo 40

5.2 População da amostra 40

5.3 Critérios de inclusão e exclusão 40

5.3.1 Critérios de inclusão

5.3.2 Critérios de exclusão

5.4 Tipo de variáveis 41

5.4.1 Variáveis dependentes

5.4.2 Variáveis independentes

5.5 Análise estatística 45

5.6 Aspectos éticos 46

5.7 Qualidade dos dados 47

6. RESULTADOS 48

6.1 Manuscrito 1: *Advanced-stage cancer and inflammation markers as referral characteristics of palliative care service in patients with colorectal cancer patients.* 48

6.2 Manuscrito 2: *Different nutritional assessment tools as predictors of overall survival in patients with colorectal cancer in the preoperative phase.* 65

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS 86

REFERÊNCIAS 75

ANEXOS 87

Anexo 1. Formulário de coleta de dados. 97

Anexo 2. Termo de confiabilidade. 102

Anexo 3. Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa. 103

1. INTRODUÇÃO

1.1 Carcinogênse colorretal

O câncer é um termo genérico, composto por um conjunto de mais de 100 doenças que podem atingir qualquer parte de um organismo vivo, caracterizada por um incontrolável crescimento e proliferação celular (WHO, 2017; BRASIL, 2020). Por sua vez, o cólon, devido à sua função, possui um alto índice de replicação celular, estando exposto a agentes biológicos, químicos e físicos o que aumenta a chance de alterações genéticas e moleculares envolvidas em processos neoplásicos (ARVELO, SOJO & COTTE, 2015). Assim, por conceito, o câncer colorretal (CCR) abrange os tumores que se iniciam na parte do intestino grosso chamado de cólon, reto e ânus, sendo um conjunto de doenças heterogêneas resultantes do acúmulo progressivo de alterações genéticas e epigenéticas que culminam no crescimento descontrolado de células epiteliais colônicas (YAMAGISHI et al, 2016; BRASIL, 2020).

Os tumores colorretais têm origem na mucosa e se apresentam como tumores benignos ou câncer invasivo, com maior prevalência de tumores de origem epitelial - adenomas e adenocarcinomas, respectivamente (STEWART & WILD, 2014). O predomínio do CCR tem como localização o reto, com aproximadamente 50% dos cânceres, seguido por cólon, 25% (BOSMAN et al, 2010). Já em relação ao tipo histopatológico, cerca de 90% desses cânceres são adenocarcinomas e uma menor parte são carcinomas, no qual se encontra os de células em anel de sinete e os de pequenas células, que são os mais agressivos (WASHINGTON et al, 2009; SANTOS & JÚLIO CÉSAR, 2009). Outrossim, pode se caracterizar os adenocarcinomas em três graus de diferenciação, dependendo da arquitetura glandular, pleomorfismo celular e padrão de secreção de muco. Assim, estes são: adenocarcinoma diferenciado (grau I), moderadamente diferenciado (grau II) e indiferenciado (grau III) (HAMILTON & AALTONEN, 2000).

A associação entre carcinomas e adenomas colorretais foi descrita inicialmente em 1978 por Hill, Morson e Bussey, com base em observações clínicas, epidemiológicas e histopatológicas, sendo conhecida atualmente como sequência “adenoma-carcinoma”, que é a principal via de instabilidade cromossômica, responsável por cerca de 70% dos casos de CCR (RASKOV et al, 2014). Os pesquisadores propuseram uma progressão em quatro etapas das alterações genéticas no epitélio do cólon. Esse fenômeno começa com a transformação do epitélio normal em adenoma, passando para carcinoma in situ e, finalmente, para tumor invasivo e metastático. Segundo Hill, Morson e Bussey, é amplamente aceito que a maioria dos CCR se origina de pólipos adematosos pré-existentes, que são inicialmente causados por um agente ambiental que atuam em pessoas propensas a desenvolver adenomas, sendo que um novo agente ambiental faz com que pequenos adenomas cresçam, enquanto outro agente faz com que os grandes adenomas tornem-se malignos (HIL, MORSON & BUSSEY, 1978;

RASKOV et al, 2014).

Em 1990, Fearon e Vogelstein elucidaram vias específicas essenciais para o desenvolvimento do CCR, consistindo em mutações acumuladas em múltiplos genes que regulam o crescimento e a diferenciação celular. As alterações genéticas e epigenéticas levam à metilação aberrante dos genes supressores de tumores, resultando na inativação desses genes e subsequente promoção de neoplasias (FEARON & VOGELSTEIN, 1990).

Nesta via, inicialmente, ocorre a mutação do gene APC (do inglês: *Adenomatous Polyposis Coli*), um supressor de gene tumoral. A mutação no gene APC leva a displasia, isto é, anormalidades nas células adultas, ou resulta na formação de pólipos (formações benignas em crescimento na superfície da membrana, conhecidas como adenomas). Após um período de 10 anos, aproximadamente 15% destes pólipos, sofrerão acúmulo de mais mutações, incluindo no oncogene KRAS (do inglês: *V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*), transformando-se em um tumor maior, conhecido como adenoma intermediário. Posteriormente, ocorre a inativação de outros genes supressores como o TP53 (do inglês: *tumor protein 53*), nos genes que codificam elementos da via de sinalização da via do TGF-β (do inglês: *transforming growth factor*), como TGFBR2 (do inglês: *transforming growth factor beta receptor* 2), SMAD4 (do inglês: m*others against decapentaplegic homolog 4*) e finalmente DCC (do inglês: *deleted in colorectal carcinoma*), que futuramente irão se transformar em um adenocarcinoma (BENSON & HAMILTON, 2011; FEARON, 2011; SAMOWITZ et al, 2000; VOGELSTEIN et al, 1988; REYES MORENO et al, 2007) (Figura 1). O potencial de transformação maligna de um pólipo adenomatoso correlaciona-se com três principais fatores: tamanho do pólipo, arquitetura histológica e grau de displasia epitelial (O'BRIEN et al, 1990; RASKOV et al, 2014).

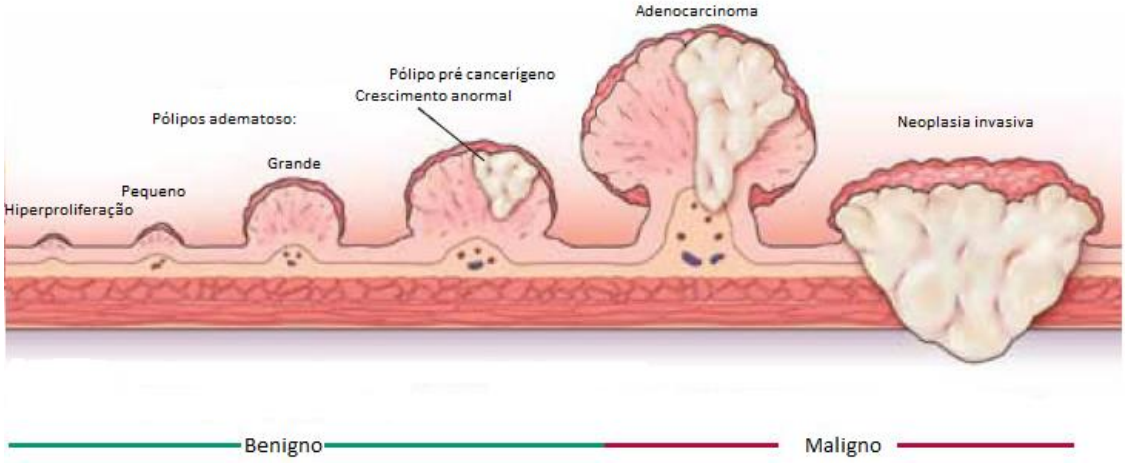


Figura 1. Representação dos tamanhos de pólipos e suas fases até o início do câncer.

Nota: Adaptado e traduzido de *Harvard Men's Health Watch,* (2013).

1.2 Epidemiologia e câncer colorretal

A incidência de câncer tem crescido de maneira significativa em todo o mundo. Esse fato ficou em destaque a partir do meado para o fim do século passado, período em que se observa crescente interesse e incremento nas pesquisas epidemiológicas para essa doença (BOING et al, 2007). Contudo, a falta de conhecimento mais aprofundado, principalmente, relacionado aos dados epidemiológicos referentes às doenças neoplásicas, dificulta a elaboração de protocolos, estratégias concretas e resolutivas na área de saúde pública (BERGEROT & FREITAS, 2013).

O câncer é reconhecido como um problema de saúde pública mundial e, segundo dados mais recentes da *World Health Organization* (WHO), foi responsável por 9,6 milhões de óbitos em 2018, constituindo a segunda principal causa de mortalidade no mundo. Globalmente, uma em cada seis mortes estão relacionadas à doença e aproximadamente 70% ocorrem em países de baixa e média renda (BRAY et al, 2018).

Entre os diversos tipos de cânceres, o CCR é o terceiro mais comum em homens e o segundo em mulheres no mundo. Em 2018, estima-se que no mundo tenha havido 1.026.000 casos novos em homens (10,9% de todos os casos de câncer de incidentes em homens) e 823.000 novos casos em mulheres (9,5% de todos os casos de câncer de incidentes em mulheres). Quase 55% desses casos ocorreram em países mais desenvolvidos devido a melhores condições de acesso à saúde e consequente diagnóstico. A mortalidade é inferior à incidência, com 881.000 mortes por CCR em 2018 (9% de todas as mortes por câncer neste ano). As taxas de incidência do CCR são cerca de três vezes maiores nos países desenvolvidos que em países em desenvolvimento, não havendo variância nas taxas de mortalidade, tornando-se um importante problema de saúde pública em todo o mundo (BRAY et al, 2018).

De acordo com Arnold et al. (2017) há três tendências temporais globais de incidência e mortalidade do CCR: 1) aumento tanto na incidência quanto na mortalidade na década mais recente (incluindo os países bálticos, Brasil, China e Rússia); 2) aumento da incidência, mas diminuição da mortalidade (Canadá, Cingapura, Dinamarca e Reino Unido); e 3) diminuição da incidência e diminuição da mortalidade (Estados Unidos, França e Japão). As razões para a recente queda na incidência e mortalidade nesses países desenvolvidos são mal definidas, porém podem estar relacionadas a adoção de melhores práticas no tratamento e manejo do CCR. Medidas essas, como remoção de pólipos e esforços de detecção precoce de tumores, incluindo a adoção de colonoscopia, sigmoidoscopia flexível, paralelamente com as melhorias na

quimioterapia, radioterapia e cuidados perioperatórios (ARNOLD et al, 2017).

Já para o Brasil, estima-se para cada ano do triênio 2020-2022, a ocorrência de 625 mil casos novos de câncer, sendo 40.990 casos CCR, (20.520 casos em homens e 20.470 em mulheres) um aumento de 11,3% com relação ao biênio 2018-2019. Esses valores correspondem a um risco estimado de 19,6 casos novos a cada 100 mil homens e 19,0 para cada 100 mil mulheres. O CCR, então, se encontra como o segundo mais frequente em homens e mulheres (Figura 2). Comparando as regiões do Brasil, a Sudeste é a que apresenta maior incidência para ambos os sexos (BRASIL, 2019). Esta heterogeneidade regional pode ser explicada pelos diferentes hábitos culturais, socioeconômicos e alimentares presentes no território brasileiro, que estão diretamente relacionados à incidência dos casos de CCR (OLIVEIRA et al, 2018).

Localização Primária	Casos	%	Homens	Mulheres	Localização Primária	Casos	%
Próstata	65.840	29,2%			Mama feminina	66.280	29,7%
Cólon e reto	20.520	9,1%			Cólon e reto	20.470	9,2%
Traqueia, brônquio e pulmão	17.760	7,9%			Colo do útero	16.590	7,4%
Estômago	13.360	5,9%			Traqueia,brônquio e pulmão	12.440	5,6%
Cavidade oral	11.180	5,0%			Glândula tireoide	11.950	5,4%
Esôfago	8.690	3,9%			Estômago	7.870	3,5%
Bexiga	7.590	3,4%			Ovário	6.650	3,0%
Linfoma não Hodgkin	6.580	2,9%			Corpo do útero	6.540	2,9%
Laringe	6.470	2,9%			Linfoma não Hodgkin	5.450	2,4%
Leucemias	5.920	2,6%			Sistema nervoso central	5.220	2,3%

Figura 2. Representação da distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2020 por sexo, exceto pele não melanoma.

Nota: Números arredondados para múltiplos de 10

Fonte: BRASIL, 2019.

A incidência do CCR aumenta com a idade, sendo mais frequente a partir da sexta década de vida (FONSECA et al, 2011; FERLAY et al, 2013; STEWART & WILD, 2014). Existem diferenças nas taxas de incidência e de mortalidade por CCR de acordo com raça e etnicidade (ROBBINS, SIEGEL & JEMAL, 2011; FERLAY et al, 2013). As taxas são mais elevadas em negros de ambos os sexos comparados aos brancos ou asiáticos. Já o nível de escolaridade mais baixo está associado à maior mortalidade pela neoplasia (ALBANO et al, 2011; FERLAY et al, 2013).

Apesar dos imensos esforços no desenvolvimento de tratamentos avançados para essa doença, a sobrevida global (SG) ainda permanece baixa (GRAPSA et al, 2015). As taxas de sobrevivência de 5 anos para indivíduos com CCR em estágios localizados, regionais e distantes são de aproximadamente de 90%, 71% e 15%, respectivamente (SEER, 2019; ACS, 2020). Estudos têm demonstrado que aproximadamente 40% dos pacientes submetidos à

cirurgia curativa podem morrer durante o tratamento (MCARDLE & HOLE 2002; OLIPHANT et al, 2013).

Dados nacionais indicam que a taxa de mortalidade, no ano de 2011, foi de 17.198 mortes, sendo 8.659 em homens e 8.538 em mulheres, constituindo um sério problema de saúde pública. Do total de mortes 10.966 foram por neoplasia maligna do cólon, 4.941 por neoplasia maligna do reto e 1.291 por neoplasia maligna da junção retossigmóide. Essa taxa variou de acordo com faixas etárias, com valores de 657 mortes até os 39 anos, 1.317 mortes entre 40 e 49 anos, 2.843 mortes entre 50 e 59 anos, 4.349 mortes entre 60 e 69 anos, 4.279 mortes entre 70 e 79 anos, 3.752 mortes entre 80 e 89 anos e uma morte com idade não identificada (DATASUS, 2013).

1.3 Fatores de risco

Basicamente existem dois tipos de CCR: a hereditária e a esporádica. Cerca de 10% a 30% dos casos são hereditários, na qual há susceptibilidade genética, destacando-se a polipose adenomatosa familiar (FAP) e o CCR hereditário não-polipóide. Já o tipo esporádico corresponde a aproximadamente 75% dos casos, resultante de mutações somáticas adquiridas. O termo esporádico também é usado para descrever câncer em indivíduos que não possuem histórico familiar de câncer (STEWART & WILD, 2014; DEL VECCHIO BLANCO et al, 2015; NCI, 2019).

O desenvolvimento do CCR esporádico é influenciado por hábitos alimentares, estilo de vida, fatores ambientais e mutações somáticas adquiridas (ARNOLD et al, 2017). Além do CCR ser resultado de uma interação de diversas variáveis, a maioria dos indivíduos que estão expostos aos fatores de risco nunca desenvolvem este tipo de câncer; e, por outro lado, um grande número destes tumores se desenvolvem em indivíduos não expostos (JIANG et al, 2011).

Cada indivíduo possui risco de 4 a 5% ao longo de sua vida de ter um CCR. No entanto, há fatores de risco que podem influenciar essa taxa (MÁRMOL et al, 2017). O maior fator de risco para câncer não modificável, independentemente do tipo, é a idade, com 90% dos casos ocorrendo depois dos 50 anos (LABIANCA et al, 2013; GLIMELIUS et al, 2013; VAN CUTSEM et al, 2014). Este risco é explicado devido ao processo de envelhecimento celular, que aumenta as chances de danos celulares que desencadeiam o câncer, como o acúmulo de alterações genéticas aberrantes e desregulação da defesa imunológica. Além disso, os idosos apresentam aumento de comorbidades, um importante fator de decisão terapêutica, como por exemplo, limitando terapias como quimioterapia e assim afetando diretamente o prognóstico

(GLIMELIUS, 2014; VAN EEGHEN et al, 2015; BRASIL, 2019).

Poucas pesquisas científicas relatam sobre as diferenças de sexo e gênero no desenvolvimento do CCR. No entanto, a taxa de sobrevida em cinco anos do CCR entre mulheres é menor do que entre os homens, o que é particularmente notável em mulheres acima de 70 anos, apresentando mais tumores de cólon direito e os homens uma maior incidência de tumores retais. Além disso, o efeito da idade foi mais significativo em mulheres (CHUA et al, 2011; HANSEN et al, 2013; KIM et al, 2015).

Já a história familiar de CCR e a presença de doença inflamatória intestinal são um fator modificável bem definido. O histórico familiar aumenta o risco em 70% para ambos os sexos, principalmente em parentes acometidos com menos de 50 anos de idade, e o risco aumenta consideravelmente se houver histórico de dois ou mais parentes afetados (FUCHS et al, 1994; JOHNS & HOULSTON, 2001). Em uma metanálise, Roos et al. (2019) identificaram 4.417 artigos, mostrando que o risco aumenta conforme o número de familiares com CCR e sua idade no diagnóstico. Já para doença inflamatória o risco de pacientes com colite ulcerativa é aumentado em 3,7% a 140% e esse risco se eleva ao decorrer dos anos (EADEN, ABRAMS & MAYBERRY, 2001; JESS et al, 2012; BOPANNA et al, 2017). Já pacientes com doença de Crohn possuem 2,5 vezes maior chance de desenvolver CCR (CANAVAN, ABRAMS & MAYBERRY, 2006). Uma possível explicação é o aumento das células displásicas, mesmo que ainda não sejam malignas, as células têm maior chance de desenvolver atipias que as tornam câncer (MÁRMOL et al, 2017).

Outros dois fatores de risco para o CCR são os hábitos tabagista e etilista. O tabaco contém cerca de 60 substâncias cancerígenas como os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos e nitrosaminas, que geram substâncias reativas como os nitratos biotransformados da nicotina, que por sua vez aumenta a angiogênese favorecendo a proliferação das células cancerosas (AHRENDT et al, 2000). Vajdic et al. (2018) realizaram um estudo de coorte prospectiva com 367.058 indivíduos acompanhando-os por 10 anos e obtiveram incidências de 3471 casos, sendo 11% desses indivíduos fumantes ou ex-fumantes. Já para o etilismo, há diversos estudos que mostram uma associação positiva entre o consumo de bebidas alcoólicas e risco de CCR, contudo não está clara a relação dose-risco (CHO et al, 2004; MOSKAL et al, 2007; HUXLEY et al, 2009; FEDIRKO et al, 2011). Estima-se que o consumo excessivo de álcool aumente a chance de desenvolver CCR em 60%, pois o álcool é metabolizado em acetaldeído no cólon, que por sua vez é uma substância tóxica para o organismo, que implica na diminuição da absorção de nutrientes como o folato, necessária para a síntese e reparo do DNA (sigla do inglês: *deoxyribonucleic acid*. O álcool também afeta

de forma distinta as porções do intestino grosso, tendo como maior incidência a porção do reto (ROSSI et al, 2018).

Os fatores de risco também estão relacionados à atividade física e a dieta. O sedentarismo é considerado fator de risco pois está relacionado com obesidade, que está diretamente associada ao desenvolvimento do CCR. Com o acúmulo de tecido adiposo há um aumento da secreção de citocinas pró-inflamatória, o que pode causar um ambiente de inflamação no cólon e reto, resistência à insulina e modulação de enzimas metabólicas como a adiponectina e lecitina (MA et al, 2013; MARTINEZ-USEROS & GARCIA-FONCILLAS, 2016). Em adição, hábitos dietéticos não saudáveis podem aumentar a chance do CCR como o consumo excessivo de carne vermelha, carne processada, carne cozida bem passada ou que tenha sido preparada em contato direto com a fonte de calor, baixa ingestão de frutas, legumes e verduras (SEGURA et al, 2014; BRASIL, 2019).

1.4 Diagnóstico e estadiamento do câncer colorretal

Como mencionado, a incidência de CCR aumenta com a idade, razão pela qual a maioria dos programas de rastreamento é direcionada a pessoas com mais de 50 anos de idade. O diagnóstico do CCR pode ser realizado pela presença de alguns sinais ou sintomas. Como por exemplo, mudança do hábito intestinal, desconforto abdominal, perda de peso (PP), presença de sangue nas fezes na forma de hematoquezia, melena ou raias de sangue, alteração de exames laboratoriais, ou apresentar-se com um quadro de emergência cirúrgica como oclusão ou perfuração intestinal (SMITH, POPE & BOTHA, 2005; BRAY et al, 2018). No entanto, os sintomas clínicos surgem principalmente em uma fase avançada da doença. A evolução da doença é altamente dependente do estágio em que a doença é diagnosticada. Pacientes com doença localizada têm um excelente resultado com taxas de sobrevida em cinco anos de até 90%, enquanto a mesma taxa para os pacientes com metástase (estágio IV) é de 8% (DE WIT et al, 2013).

Para o diagnóstico é fundamental que seja realizada uma biópsia que comprove a doença. Esta pode ser realizada pela remoção completa do tumor por cirurgia (por indicação de um procedimento de emergência ou impossibilidade de exame endoscópico prévio) ou por colonoscopia que realiza a retirada de um fragmento tumoral. Nessa fase também será realizado o estadiamento clínico e/ou patológico completo, que ainda é um dos recursos mais utilizados para avaliar o prognóstico individual de cada paciente. Além disso, o paciente deve ser submetido a exames bioquímicos, determinação do antígeno carcinoembrionário, reconhecido pela sigla CEA (do inglês: *carcinoembryonic antigen)* e tomografia computadorizada de tórax, pelve e abdome, com contraste via oral e venoso (NCCN - COLON

CANCER, 2018, BRASIL, 2019).

Anteriormente, a classificação do CCR era feita por meio da classificação de Dukes Dukes (1932) modificada por Astler & Coller (1954) para incluir metástase à distância (Quadro 1). Entretanto, a classificação de Dukes foi substituída pela classificação da AJCC (do inglês: *American Joint Comitteon Cancer*), que prevê a classificação TMN (do inglês: *Tumor, Node, Metastasis*). A modificação mais importante nos últimos anos foi o entendimento que o número de linfonodos analisados pelo patologista é um dos fatores prognósticos mais importantes. Com isso, até os dias atuais o sistema de estadiamento TNM para CCR é o preditor mais comumente usado na SG e recorrência da doença. No entanto, a heterogeneidade do prognóstico foi observada entre os pacientes com o mesmo estágio TNM, o que causa confusão entre os médicos ao fazerem as escolhas terapêuticas. (AMIN, et al, 2017).

Quadro 1. Comparação entre os sistemas de classificação TNM e Dukes para câncer colorretal.

Classificação TNM				**Classificação Dukes**
Estádios	T	N	M	
Estádio 0	Tis	N0	M0	
Estádio I	T1	N0	M0	A
	T2	N0	M0	B1
Estádio IIa	T3	N0	M0	B2
Estádio IIb	T4a	N0	M0	B3
Estádio IIc	T4b	N0	M0	B3
Estádio IIIa	T1-T2 T1	N1/N1c N2a	M0	C1
Estádio IIIb	T3-T4a T2-T3 T1-T2	N1/N1c N2a N2b	M0	C2
Estádio IIIc	T4a	N2a	M0	C2

	T3-T4a T4b	N2b N1-N2		
Estádio IVa	Qualquer T	Qualquer N	M1a	D
Estádio IVb	Qualquer T	Qualquer N	M1b	D
Estádio IVc	Qualquer T	Qualquer N	M1c	D

Nota: Classificação de Dukes modificada por Astler-Coller; T = Tumor; N = Node; M = Metastasis.
Fonte: Adaptado de Astler-Coller e NCCN, 2018.

Ao contrário de outras classificações de TNM para tumores sólidos, o T do CCR não está relacionado ao tamanho da lesão, mas sim à profundidade da penetração pelo tumor para dentro ou através da parede do intestino. O N significa metástase em linfonodos regionais e o M metástase à distância, assim como para os demais tumores sólidos (Tabela 1). Esta é composta de uma classificação clínica pré-operatória (cTNM), patológica pós-operatória (pTNM) e após terapia neoadjuvante e cirurgia (ypTNM) (AMIN et al, 2017; NCCN - COLON CANCER, 2018).

Tabela 1. Estadiamento TNM do câncer colorretal de acordo com a AJCC.

Tumor Primário:

TX – Tumor primário não pode ser avaliado

T0 – Sem evidências de tumor primário

Tis – Carcinoma in situ, carcinoma intramucoso (envolvimento de lâmina própria sem extensão através da muscular da mucosa)

T1 – Tumor invade a submucosa (através da muscular da mucosa, mas sem invadir a muscular própria)

T2 – Tumor invade a muscular própria

T3 – Tumor invade através da muscular própria e tecidos peri-colorretais

T4 – Tumor invade o peritônio visceral ou invade ou adere a órgãos e estruturas adjacentes

T4a – Tumor invade através do peritônio visceral (incluindo perfuração do intestino pelo tumor ou invasão contígua através de áreas de inflamação na superfície de peritônio visceral)

T4b – Tumor invade diretamente ou se adere a órgãos e estruturas adjacentes

Lifonodos Regionais:

NX – Linfonodos regionais não puderam ser avaliados

N0 – Sem metástase linfonodal

N1 – Um a três linfonodos positivos (tumor >0,2mm), ou qualquer depósito tumoral presente mesmo com linfonodos identificáveis negativos

N1a – Um linfonodo regional positivo

N1b – Dois ou três linfonodos regionais positivos

N1c – Nenhum linfonodo é positivo, mas há depósito tumoral na subserosa, mesentério, tecido pericolônico não peritonizado ou tecidos perirretais e mesorretais

N2 – Quatro ou mais linfonodos positivos

N2a – Quatro a seis linfonodos positivos

N2b – Sete ou mais linfonodos positivos

Metástase e Distância:

M0 – Sem metástase à distância por imagem

M1 – Metástase em uma ou mais estrutura, órgãos ou peritônio

M1a – Metástase em uma ou mais estrutura, órgãos sem metástase peritoneal

M1b – Metástase em duas ou mais estruturas, órgãos sem metástase peritoneal

M1c – Metástase peritoneal isolada sem metástase para estruturas ou órgãos

Fonte: Modificado de AJCC *Cancer Staging* Manual – 8ª edição – 2017.

1.5 Cuidados paliativos e câncer

A palavra “paliativo” vem do vocábulo latino *pallium*, que significa manta ou coberta, retrata o alívio do sofrimento, enquanto a condição subjacente/doença não pode ser curada. Com aumento do diagnóstico de câncer em fase avançada nos países em desenvolvimento, o envelhecimento populacional, o aumento da exposição dos fatores de risco modificáveis, os cuidados paliativos estão ganhando destaque na oncologia (SAITO & ZOBOLI, 2015; MERINO, 2018).

Os cuidados paliativos têm como objetivo melhorar a qualidade de vida dos pacientes e seus familiares diante de uma doença que ameace a continuidade da vida, por meio da prevenção e alívio do sofrimento, identificação precoce, avaliação e tratamento da dor e de outros sintomas de ordem física, psicossocial e espiritual. Cabe destacar, que os cuidados paliativos não são apenas para quando não há mais possibilidade terapêutica capaz de modificar seu curso da doença (WHO, 2018) (Figura 3).

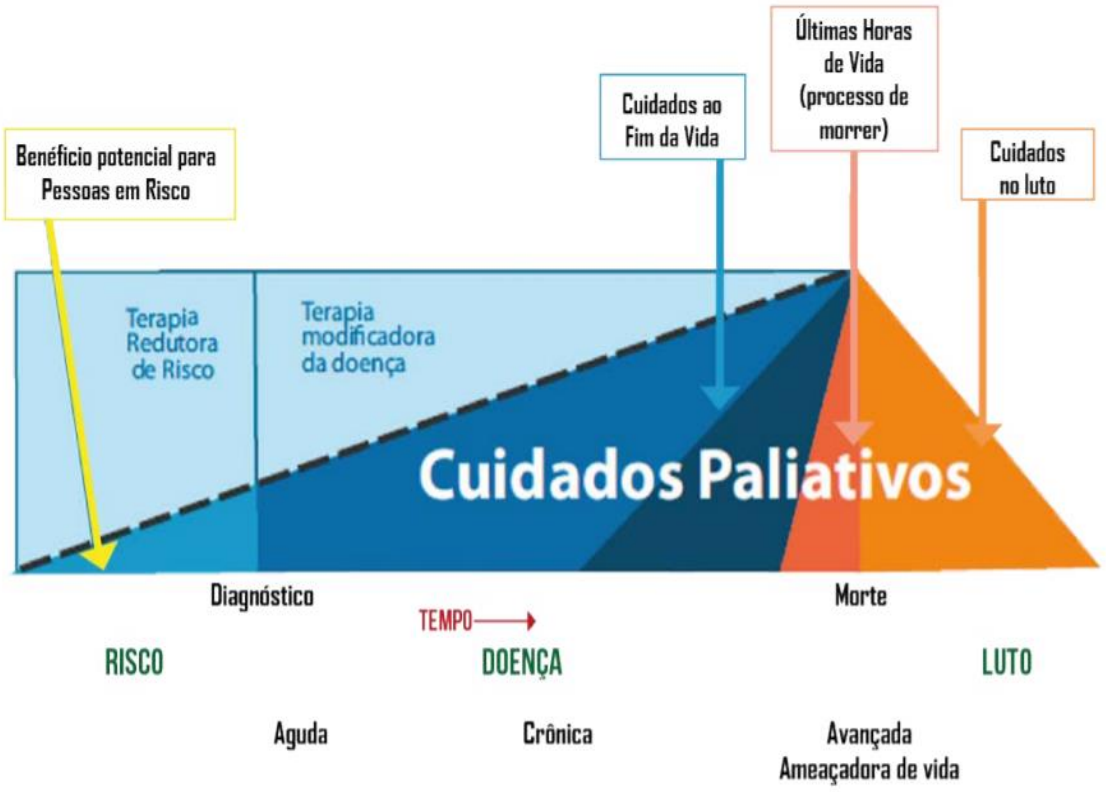


Figura 3. Benefício dos cuidados paliativos durante o curso da doença.

Fonte: Adaptado pelo Ministério da Saúde. Sistema Universidade Aberta do SUS 2017

Estima-se que aproximadamente 40 milhões de pessoas por ano em todo o mundo requeiram cuidados paliativos, sendo 78% em países de baixa e média renda. No entanto, apenas 14% das pessoas que precisam de cuidados paliativos o recebem atualmente (WHO, 2018). Conforme publicação da *Global Atlas of Palliative Care At The End of Life*, alguns países da América do Norte, Europa e Austrália possuem um bom nível de desenvolvimento de cuidados paliativos (CONNOR & BERMEDO, 2014).

No entanto, o Brasil foi classificado no nível 3A, ou seja, possui somente alguns serviços de cuidados paliativos dispostos em ilhas isoladas no território nacional (CONNOR & BERMEDO, 2014). O *The Quality of Death index* (2015) classificou o Brasil em 42º lugar num ranking, envolvendo um total de 80 diferentes países, o que demonstra a necessidade de construção de novos serviços, aprimoramento e difusão dos conceitos em cuidados paliativos entre os profissionais de saúde e a sociedade (ECONOMIST INTELLIGENCE UNIT, 2015).

Dados nacionais recentes mostram que persiste um pequeno número de serviços especializados comparado ao tamanho da população e distribuídos de maneira irregular, apenas 177 no total, sendo 58% deles localizados na região sudeste (ACADEMIA NACIONAL DE CUIDADOS PALIATIVOS, 2018). Além disso, verificou-se que apenas 0,3% das pessoas

que morrem anualmente no Brasil têm a possibilidade de receber esse tipo de cuidado (ECONOMIST INTELLIGENCE UNIT, 2015). O Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) relatou que cerca de 60-70% dos usuários que são matriculados na instituição apresentam doença em estágio avançado (BRASIL, 2018). Destacando-se a importância dos cuidados paliativos e do momento adequado de encaminhamento para o cuidado paliativo exclusivo.

O cuidado paliativo é um componente essencial no tratamento do câncer e tem sido reconhecido por diversas sociedades nacionais e internacionais, que apoiam o encaminhamento precoce dos cuidados paliativos, sendo aplicáveis no início da doença, em conjunto com outras terapias antineoplásicas (LEVY et al, 2009; SMITH et al, 2012; SCHRIJVERS et al, 2014). Os cuidados paliativos precoces concomitantemente com os cuidados oncológicos de rotina, não apenas melhoram a qualidade de vida, sobrecarga de sintomas e promovem cuidado digno, mas também reduzem as hospitalizações desnecessárias, o uso de serviços de saúde, e apresenta uma melhora na sobrevida (WHO, 2014; BAKITAS et al, 2015; KELLEY & MORRISON, 2015). No entanto, o encaminhamento para os cuidados paliativos é desigual e geralmente são realizados tardiamente (WENTLANDT et al, 2012; HUI et al, 2012; SCHENKER et al, 2014).

1.6 Inflamação e câncer colorretal

A inflamação é um mecanismo natural de defesa do organismo à infecções e outras desordens. Ao se tornar excessiva, pode gerar danos irreparáveis ao tecido do hospedeiro, resultando em doenças agudas e crônicas (CALDER, 2008). Algumas características inerentes à inflamação estão presentes também no câncer e são observadas pela presença de células e mediadores inflamatórios no tecido tumoral, remodelação tecidual e angiogênese (BALKWILL, CHARLES & MANTOVANI, 2005). Até 20% de todos os cânceres surgem em associação com a inflamação crônica e a maioria, senão todos, os tumores sólidos contêm infiltrados inflamatórios. O fator imune compreende a interação da inflamação sistêmica e fatores de resposta do hospedeiro agindo localmente no tumor. Células do sistema imunológico têm amplo impacto na iniciação, crescimento e progressão tumoral e muitos desses efeitos são mediados por citocinas pró-inflamatórias (GRIVENNIKOV & KARIN, 2011; HANAHAN & WEINBERG, 2011; TUOMISTO, MÄKINEN & VÄYRYNEN, 2019).

As características da inflamação sistêmica em pacientes com câncer incluem um aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias e proteínas de fase aguda. As citocinas inflamatórias principalmente, interleucina-1 (IL-1) e interleucina-6 (IL-6), e o Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF-alfa), são mediadores primários que ativam o sistema imunológico e, entre

seus efeitos, está o aumento da expressão de enzimas que degradam a matriz extracelular, como as proteases, e a indução da síntese de mediadores de inflamação. Dentre as células capazes de produzi-las estão os monócitos/macrófagos, fibroblastos e células do endotélio vascular, o que indica seu papel na modulação do sistema imune (TUOMISTO, MÄKINEN & VÄYRYNEN, 2019).

Por conseguinte, o sistema imunológico possui um papel importante nas células do CCR. Os fatores que impulsionam a resposta inflamatória sistêmica em pacientes com CCR são complexos e, portanto, não são claros, mas estão relacionados à interação entre as células neoplásicas e o microambiente do tumor circundante, envolvendo células inflamatórias, fibroblastos, matriz extracelular e vasos sanguíneos (MCALLISTER, 2014).

A inflamação sistêmica associada ao câncer é caracterizada por numerosas alterações em muitos sistemas orgânicos, tanto no tumor em si, quanto distantes desses locais da inflamação. A ativação da resposta inflamatória sistêmica no fígado resulta em um rápido aumento na produção de proteínas da fase aguda, como a proteína C reativa (PCR), que é estimulada pela IL-6 (GABAY & KUSHNER 1999). Um dos mecanismos mais conhecidos do fígado na imunorregulação é a produção de proteínas da fase aguda, definida como aquela cuja concentração plasmática aumenta (proteínas positivas de fase aguda) ou diminui (proteínas negativas de fase aguda) durante a inflamação. Exemplos de proteínas positivas da fase aguda incluem ceruloplasmina, PCR, haptoglobina e hepcidina, enquanto proteínas negativas da fase aguda incluem albumina, transferrina, transtiretina e alfa-fetoproteína (GABAY & KUSHNER, 1999).

A IL-6 foi estabelecida como um dos contribuintes mais importantes para a produção alterada de proteínas no fígado durante a resposta da fase aguda. Em um estudo recente, Flint et al. (2016) mostraram que, em um modelo de CCR de camundongo, a IL-6 induzida pelo tumor causou alterações metabólicas sistêmicas, suprimindo a imunidade intratumoral e causando falha na imunoterapia anticâncer. Além disso, muitos sintomas incapacitantes de pacientes com câncer, como febre, anemia, fadiga, perda de apetite e PP, podem ser atribuídos à presença de inflamação sistêmica. E finalmente, alterações metabólicas, como perda de músculo e balanço negativo de nitrogênio, se manifestando na caquexia (ARGILÉS, 2014).

Nas últimas décadas, tem havido novas evidências de que a inflamação relacionada ao câncer desempenha um papel importante na progressão e metástase do tumor através da inibição da apoptose, promoção da angiogênese e lesão do DNA (MCMILLAN, 2009; KARIN,

2006; MANTOVANI et al. 2008; TUOMISTO, MÄKINEN & VÄYRYNEN, 2019). Muitos marcadores inflamatórios sistêmicos, como a PCR, a relação linfócitos neutrófilos (RNL), a relação de linfócitos plaquetas (RPL) e o escore prognóstico de Glasgow modificado (EPGm), têm apresentado potencial valor prognóstico em vários tipos de cânceres, como pulmão, colorretal, ovariano e endometrial, independente do estágio da doença (HEFLER, CONCIN, HOFSTETTER, 2008; WANG, 2013; ROXBURGH & MCMILLAN, 2014; TSAI, 2016; YANG, 2016).

A classificação prognóstica e preditiva da CCR tem sido baseada principalmente no estágio do tumor (SCHMOLL et al, 2012; GLYNNE-JONES et al, 2017). No entanto, cada paciente e tumor são únicos (OGINO, FUCHS, GIOVANNUCCI, 2012), e uma classificação mais exata da doença com base nas características do tumor e do hospedeiro pode permitir tratamentos mais personalizados. Proteínas de fase aguda, incluindo PCR, albumina e seu EPGm estão entre os parâmetros prognósticos baseados em inflamação sistêmica mais estudados no CCR (MCMILLAN, 2013). Numerosos estudos têm relatado que níveis elevados de PCR, baixos de albumina e altos EPGm estão associados a um pior prognóstico (GUPTA & LIS, 2010; WOO, KIM & KIM, 2015; LU et al, 2018).

Embora, os neutrófilos sejam tradicionalmente considerados no contexto das suas funções antibacterianas desempenhando um papel estabelecido na defesa do hospedeiro e na morte de microrganismos invasores, vem se tornando cada vez mais claro que estes também desempenham um papel significativo na biologia tumoral, induzindo à formação de neutrófilo com fenótipo pró-tumorigênico, capaz de estimular a tumorigênese e suprimir a resposta imune antitumoral (GALDIERO et al, 2013). A infiltração de neutrófilos no tecido tumoral constitui a primeira linha de defesa contra lesões ou infecções. Quando as reações contra patógenos/antígenos tornam-se excessivas ou inapropriadas podem contribuir para o crescimento e a propagação do câncer e para a imunossupressão associada ao desenvolvimento da doença (CHIN & PARKOS, 2007).

Outrossim, a proliferação de células mielóides, associada à resposta inflamatória sistêmica ao CCR, leva a um aumento da liberação na medula óssea da contagem de neutrófilos e monócitos circulantes, em relação aos linfócitos, o que tem sido associado a resultados adversos (TAN et al, 2018; LI, ZHAO & ZHENG, 2019). Além disso, elevados neutrófilos e plaquetas podem causar a síntese de quimiocinas e fatores de crescimento no tumor, promovendo angiogênese e progressão tumoral. Já os linfócitos são componentes essenciais do microambiente tumoral. Representam a base celular da vigilância imunológica do câncer, induzindo a morte celular citotóxica e inibem a proliferação e migração de células

tumorais, o qual uma concentração diminuída indicaria um controle ineficaz do tumor (DIMITRIOU et al, 2018). A RNL, RPL e RLM têm sido sugeridos como marcadores simples e confiáveis de inflamação sistêmica, facilmente verificada em pacientes com câncer a partir de um hemograma completo. Assim, essas relações desempenham um papel crucial na morte celular citotóxica, podendo indicar progressão tumoral e predizer prognóstico do CCR (AZAB, 2013; HARAM, 2017; HUANG, 2017; GUO et al, 2017).

1.7 Estado nutricional e câncer

É notória a ocorrência de uma transição nutricional global que afeta principalmente os países em desenvolvimento (RONTO, WU & SINGH, 2018). No Brasil, além das mudanças nutricionais há também diferenças na transição socioeconômica, demográfica e epidemiológica (PAIM, 2011; SCHMIDT, 2011). As dietas contendo alimentos processados, óleos comestíveis, bebidas açucaradas e alimentos de origem animal e as refeições sendo realizadas fora de casa convergiram para a chamada “dieta ocidental”. Paralelo a isso, há uma diminuição da ingestão de leguminosas e cereais e redução na prática de atividade física e o aumento do sedentarismo, o que corrobora para a pandemia da obesidade (POPKIN, ADAIR & NG, 2012; RONTO, WU & SINGH, 2018). Esta doença, por sua vez, é considerada um fator de risco para o CCR, como já citado, sendo uma das possíveis explicações para o aumento da incidência das neoplasias colorretais (LAUBY-SECRETAN, 2016; WCRF, 2017). Entendimento de suma importância para começar a compreender a complexa relação de pacientes com CCR e o estado nutricional em pré tratamento.

O déficit nutricional de pacientes com câncer pode ser devido ao aumento das necessidades nutricionais do tumor, alterações no metabolismo do hospedeiro induzidas pela neoplasia, localização do tumor, ao estágio e à sintomatologia da doença e, ainda, ao tipo de tratamento utilizado (CORONHA et al, 2011; BOZZETTI, 2013). A desnutrição refere-se a um estado nutricional no qual a disponibilidade reduzida de nutrientes leva a alterações na composição e função do corpo (MARSHALL, 2016). A prevalência de desnutrição pode aumentar nos estágios mais avançados. No entanto, tem uma variação entre 20-80% dos casos, de acordo com o método de avaliação adotado para o diagnóstico nutricional e a localização do tumor (SÁNCHEZ et al, 2010; THORESEN et al, 2013; CUNHA et al, 2018; SILVA et al, 2019; 2020).

O uso de um único parâmetro para avaliar o estado nutricional tem sido questionado devido ao baixo valor preditivo, sensibilidade e especificidade, uma vez que muitos fatores afetam os resultados (ZHOU, 2015). Assim, a avaliação nutricional deve ser rotineiramente

incluída na avaliação preliminar de pacientes com câncer. Uma das ferramentas bastante utilizadas é o índice de massa corporal (IMC), que constitui uma ferramenta simples e objetiva para estimar um excesso ou déficit no peso corporal. No entanto, uma limitação é que não capta diferenças de composição corporal (músculo vs. gordura) ou de distribuição de gordura (subcutânea vs. visceral) (ROTHMAN, 2008). Com isso, estudos têm sugerido que a desnutrição pode ocorrer em pacientes com CCR que apresentem sobrepeso ou obesidade (GENDALL et al, 2007; SCHWEGLER et al, 2010; LIS et al, 2012; LIGIBEL et al, 2020)

O IMC é a métrica mais utilizada em adultos e classificada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) desde 1995 (WHO, 2018). Epidemiologicamente, a relação entre o risco de mortalidade e o IMC é em forma de U, ou seja, indivíduos com excesso de peso ou baixo peso têm um risco aumentado de ir a óbito (HINES et al, 2009). Entretanto, há estudos que não confirmam estatisticamente a relação de sobrevida e IMC (BARAO, 2017; KALB, et al, 2019) e outros apresentam evidências emergentes sugerindo uma associação em forma de J entre o peso corporal e a sobrevida do CCR (baixa sobrevida nos extremos do IMC e melhora na sobrevida no IMC normal ou com excesso de peso) (SEISHIMA et al, 2014; KROENKE et al, 2016; KOCARNIK et al, 2017). Paradoxalmente, evidências sugerem que o ganho de peso está associado ao aumento do risco de CCR (KALANTAR-ZADEH, 2007; LAUBY-SECRETAN, 2016; WCRF, 2017). Em uma revisão sistemática de estudos que examinam a associação entre o IMC e o risco de CCR, com inclusão de mais de sete milhões de indivíduos e mais de 93.000 casos, ter um IMC de 23,0-24,9, 25,0-27,4, 27,5-29,9 e ≥ 30,0 quilograma (kg) / metro $(m)^2$ foi associado a riscos aumentados de 14%, 19%, 24% e 41%, respectivamente, de desenvolver CCR, comparado ao IMC<23 kg/m^2 (BOSMAN et al, 2010).

O câncer pode estar relacionado ao aumento da atividade pró-inflamatória, alteração da sinalização neuroendócrina, catabolismo, diminuição das reservas proteicas e da ingestão alimentar. Com isso, leva a anorexia, atrofia muscular e alterações dos órgãos vitais, assim como uma degradação na resposta imunológica, o que leva à perda da função física e aumento da morbidade e mortalidade. A deterioração nutricional que acompanha os processos oncológicos é de alta complexidade e resulta da combinação de múltiplos fatores. As alterações ocasionadas pela interação tumor-hospedeiro repercutem em modificações do estado nutricional, traduzidas, pela ocorrência de depleção muscular-esquelética, expansão do espaço de fluidos e esgotamento das reservas de tecido adiposo, consequentemente resultando em PP corporal e/ou desnutrição (TISDALE, 2009, 2010; CORONHA et al, 2011; WIEGERT & ALENCASTRO, 2013; ARENDS et al, 2017).

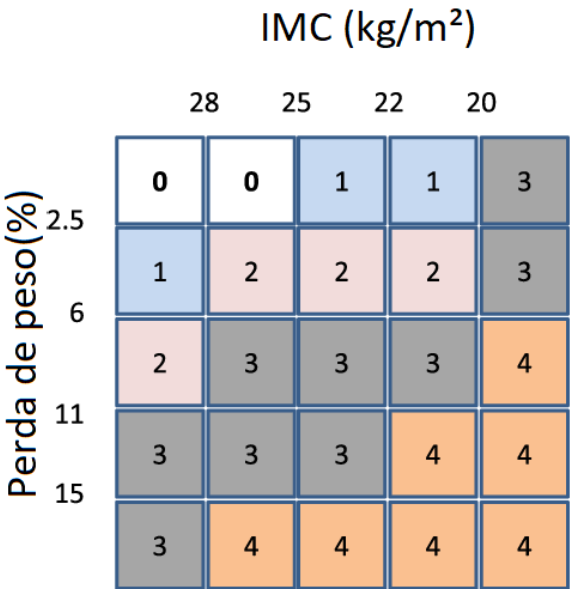
Uma das principais manifestações clínicas é a PP não intencional, sendo dessa forma,

uma das ferramentas de avaliação nutricional mais utilizadas na prática clínica em pacientes com câncer (ROELAND et al, 2016). Se não revertida, o desfecho pode ser o aumento do risco de desnutrição em até 16 vezes, com grande impacto no prognóstico e nos efeitos benéficos desejados do tratamento (VANDEWOUDE, 2010; POZIOMICK, 2011, SILVA et al, 2019). De acordo com Dewys et al. (1980) a PP pode variar de 31% a 87%, dependendo da localização e do estágio da doença, uma vez que pode prejudicar mais a ingestão e a absorção de alimentos e nutrientes. Perdas mais acentuadas foram observadas em indivíduos com tumores do trato gastrointestinal e naqueles com doença em estágio mais avançado. Estudos anteriores demonstraram que o controle do peso é importante para a sobrevida de pacientes com CCR, tanto a PP pré quanto a pós-diagnóstico, mostrando que quanto maior a PP menor a sobrevida (BAADE et al, 2011; CAMPBELL et al, 2012; URATANI et al, 2015; WALTER et al, 2016; SILVA et al, 2019). Esses achados confirmam a importância de se evitar a PP entre os pacientes com CCR, mesmo entre aqueles que se apresentam acima do peso ou obesos (KOCARNIK et al, 2017).

Martin et al. (2015) desenvolveram um sistema de classificação que incorpora PP e IMC, que previa sobrevida. Ao combinar PP e IMC (ajustado para idade, sexo, local da doença, estágio e status de desempenho), eles produziram e validaram uma análise matricial 5 × 5 representando 25 combinações possíveis, que gerou um sistema de classificação variando de 0 a 4, conhecida como grade (Figura 4). O maior risco foi encontrado em pacientes com perda de peso de 15% e IMC <20 (Grau 4; sobrevida mediana de 4,3 meses), e o menor risco foi encontrado em pacientes com perda de peso ≤2,5 e IMC de 28 (Grau 0; sobrevida mediana 20,9 meses) (MARTIN et al, 2015).

A grade também se mostrou prognóstica em uma coorte prospectiva de 1406 pacientes com câncer incurável . Além disso, esses autores sugeriram que pode ser útil na classificação da caquexia, pois houve piora de todos os domínios da caquexia com aumento do grau de PP. Destes, a ingestão alimentar e a perda de apetite foram os fatores mais fortemente relacionados ao aumento do grau, o que não surpreende, pois esses fatores são centrais na fisiopatologia da caquexia do câncer. No entanto, o estudo foi realizado com vários tipos de câncer e a PP variou de acordo com o tipo de tumor (VAGNILDHAUG et al, 2017).

Figura 4. Modificado da matriz de classificação da grade de Martin et al. (2015) baseado em



agrupamentos de índice de massa corporal e perda de peso.

Nota: % = porcentagem; IMC = Índice de massa corporal. Diferença de cor para cada grau da grade.

Fonte: Adaptado de ARENDS, et al 2017.

Outra ferramenta amplamente utilizada é a avaliação subjetiva global (ASG), proposta por Detskyet al. (1987), que é um método que combina dados de aspectos subjetivos e objetivos da história clínica e do exame físico. O método é composto por dados que descreve a PP nos últimos seis meses e as alterações nas últimas duas semanas, mudança na ingestão alimentar, presença de sintomas gastrintestinais significativos, avaliação da capacidade funcional do paciente, demanda metabólica de acordo com o diagnóstico e exame físico (perda de gordura subcutânea, perda de massa magra, edema e ascite) (PFRIMER & FERRIOLLI, 2008). Essa avaliação foi inicialmente desenvolvida para pacientes cirúrgicos e, atualmente, tem sido amplamente utilizada nas demais especialidades clínicas de pacientes adultos (KAMIMURA et al, 2005).

Em 1995 foi validada a utilização de uma ASG adaptada para pacientes oncológicos: a Avaliação Subjetiva Global Produzida pelo Paciente (ASG-PPP), realizada por Otteryet al. (2000). Foi considerada como o método padrão de avaliação nutricional para pacientes com câncer em vários estudos comparando-a com diferentes métodos de avaliação nutricional (MIRANDA, 2013; VIGANO et al, 2014; SILVA et al, 2015). Diferentemente do ASG, que fornece resultado categórico, a ASG-PPP mede o estado nutricional em uma escala contínua, permitindo detectar mudanças no estado nutricional por um curto período de tempo. Tal ferramenta consiste em um questionário auto-aplicativo, dividido em duas partes. O escore total da ASG-PPP inclui a soma das perguntas sobre alterações no peso; ingestão de alimentos; sintomas gastrointestinais e capacidade funcional, que são respondidas pelo

paciente. Também inclui dados sobre o aumento das necessidades nutricionais devido à doença, demanda metabólica e exame físico, nos quais escores mais altos demonstram maior risco de desnutrição (OTTERY, 2000; GONZALEZ et al, 2010). Em um estudo com pacientes com CCR foi observado que indivíduos com ASG-PPP C (desnutrição grave) apresentaram sobrevida mediana aproximadamente 10 e 17 vezes menor do que aqueles em ASG-PPP B (risco moderado de desnutrição) e ASG-PPP A (sem risco de desnutrição), respectivamente (BARAO, 2017).

O estado nutricional comprometido de pacientes com CCR, como dito anteriormente, afeta o sistema imune, acarretando em diminuição da produção de leucócitos, o que pode aumentar a incidência de infecções hospitalares, lentificação da cicatrização de feridas, diminuição da síntese de proteínas hepáticas e de produção de suco gástrico, aumento do tempo de internação, piora da qualidade de vida, diminuição da expectativa de vida e consequentemente, aumento nos custos hospitalares (POLAKOWSKI et al, 2012; RAVASCO, 2012; MOHAN & JOHN, 2013). Então é de suma importância a detecção precoce do estado nutricional em pacientes com CCR com diferentes ferramentas simples e não invasivas, que sejam suficientemente sensíveis para prever a deterioração nutricional nas atuais e prováveis circunstâncias futuras associadas aos processos da doença.

2. JUSTIFICATIVA

O estudo do CCR ao longo do tempo, tornou-se de maior relevância devido ao perfil epidemiológico caracterizado pela elevada taxa de incidência e mortalidade. Trata-se de um importante problema de saúde pública que vem se agravando, apesar dos avanços tecnológicos verificados nas áreas de diagnóstico e de tratamento oncológico. Essa situação aponta para a necessidade de investigações que determinem os seus fatores prognósticos. Estudos prognósticos em contextos clínicos tem como objetivo fornecer informações científicas a respeito da trajetória da doença e expectativa de sobrevivência dos pacientes que poderão auxiliar aos profissionais, pacientes e familiares a tomarem decisões esclarecidas a respeito de cuidados de saúde, evitando assim o manejo de equipamentos e tratamentos fúteis, o que poderia causar prejuízo a qualidade de vida.

Esse contexto, naturalmente remete aos cuidados paliativos, em que consistem na abordagem para melhorar a qualidade de vida dos pacientes e seus familiares diante de uma doença que ameace a continuidade da vida. Cabe destacar, que as ações de cuidados não se restringem à prevenção, à detecção precoce, ao diagnóstico ou ao tratamento curativo, mas também aos cuidados paliativos. Apesar da importância de tal tratamento na sobrevida de pacientes oncológicos, infelizmente, há pouco reconhecimento e atuação na prática clínica, ocorrendo atrasos no encaminhamento destes pacientes.

Alterações no estado nutricional e no perfil inflamatório podem impactar na resposta à terapia antineoplásica e nos desfechos clínicos, principalmente na sobrevida dos pacientes com CCR. Embora os achados na literatura científica sejam escassos e, por vezes contraditórios, alguns deles revelaram diversos fatores complexos e inter-relacionados entre o tumor e o hospedeiro. Os fatores determinantes de um pior prognóstico devem ser mais bem elucidados para que sejam fornecidas bases para melhoria do atendimento à população. Assim, a investigação da condição nutricional e do estado inflamatório de indivíduos com CCR permitirá aos profissionais da área da saúde, conhecer e abordar as modificações nutricionais e inflamatórias neste grupo.

Por meio dessa pesquisa pode-se contribuir para o conhecimento da população e do serviço de nutrição, potencializando recursos disponíveis, baseados na condição prognóstica dos pacientes, tendo em vista o aprimoramento da qualidade da atenção prestada. Além disso, tem o potencial de estimular a avaliação nutricional precoce e rotineira, aumentando a consciência sobre a relevância do estado nutricional e do perfil inflamatório tornando os pacientes menos vulneráveis à morbimortalidade e ao comprometimento da qualidade de vida.

Ademais, poderá auxiliar no direcionamento das diferentes opções de cuidados e subsidiar o aconselhamento personalizado e tratamento especializado de acordo com a gravidade da doença.

Diante do exposto, se espera que os resultados deste estudo possam contribuir para ampliar a compreensão dos fatores prognósticos associados ao encaminhamento à Unidade de Cuidados Paliativos (UCP) e a sobrevida após o diagnóstico da neoplasia. Assim, a classificação do estado nutricional relacionada ao perfil inflamatório poderá resultar em avaliações prognósticas mais acuradas, fácil de medir, de baixo custo e com maior grau de precisão, proporcionando tomadas de decisões terapêuticas mais assertivas e com maior potencialidade de gerar benefícios clínicos e de qualidade de vida aos pacientes com CCR.

3. HIPÓTESES

1. O acometimento do estado nutricional, de acordo com a ASG-PPP, IMC, PP, IMC/%PP, e a inflamação sistêmica, segundo PCR, RNL e RPL, é um indicador associado ao encaminhamento de pacientes com CCR para os cuidados paliativos exclusivos.

2. O acometimento do estado nutricional, de acordo com a IMC, PP, IMC/%PP, e a inflamação sistêmica, segundo RNL e RPL, é um preditor de SG em pacientes com CCR em fase pré-tratamento.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral

Investigar o valor prognóstico do estado nutricional e inflamação sistêmica em pacientes com CCR em fase pré-tratamento.

4.2 Objetivos Específicos

a) Descrever o perfil demográfico e o estado nutricional de pacientes com CCR em fase de pré-tratamento;

b) Avaliar a relação entre o estado nutricional e o estadiamento do tumor, o tipo histológico, o grau de diferenciação, a localização anatômica, a invasão de tecidos marginais e de linfonodos;

c) Identificar preditores de encaminhamento de pacientes com CCR para uma UCP;

d) Analisar o valor prognóstico do estado nutricional e inflamatório na SG.

5. MÉTODOS

5.1 Delineamento do estudo

Estudo de coorte de caráter retrospectivo, realizado no INCA, com dados secundários, obtidos mediante revisão de prontuários, sem contato direto com o paciente. Para a coleta dos dados foi utilizado um Formulário de Coleta de Dados (Anexo 1), que contém informações socioeconômicos, demográficos, clinicopatológicos, de estado nutricional e exames laboratoriais.

A coleta de dados foi realizada pelo mestrando, por alunas de iniciação científica do Curso de graduação em Nutrição da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) e por uma residente de Nutrição do INCA, previamente treinadas.

5.2 População e amostra

A população alvo foi composta por pacientes em fase de pré-tratamento de CCR, de ambos os sexos, admitidos no Setor de Abdômen do Hospital do Câncer I do INCA, localizado no centro da cidade do Rio de Janeiro.

A listagem inicial dos indivíduos potencialmente elegíveis para o estudo foi obtida através do levantamento de informações do Serviço de Arquivo Médico do INCA. Os prontuários foram solicitados do período que os pacientes foram admitidos entre janeiro de 2007 a junho de 2015. Posteriormente, todos os registros de matrículas foram digitados em planilhas específicas e anonimizadas. O fluxograma do estudo encontra-se descrito na Figura 5.

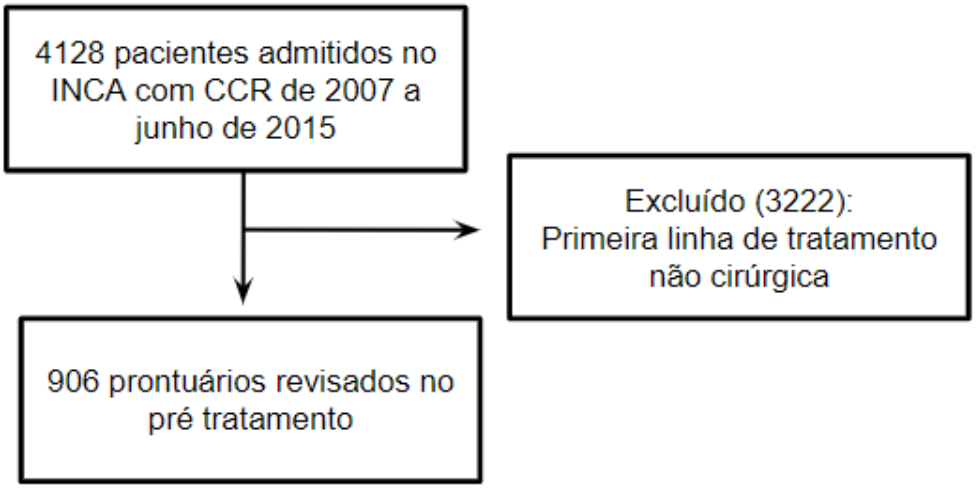


Figura 5. Fluxograma do estudo.

Nota: INCA: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva.

5.3 Critérios de inclusão e exclusão

5.3.1 Critérios de inclusão

Pacientes a partir dos 20 anos de idade, com tumor primário de CCR sem tratamento prévio e diagnóstico confirmado pela análise histopatológica do INCA.

5.3.2 Critérios de exclusão

Pacientes que não deram seguimento ao tratamento, presença de doença infecciosa em atividade, insuficiência cardíaca ou infarto agudo do miocárdio por menos de seis meses, uso de drogas imunomoduladoras (por exemplo, corticosteróides, ciclosporina), transfusão de sangue nos últimos 3 meses, doença crônica inflamatória ou autoimune e não apresentar informação, de pelo menos, um estado nutricional mensurado no pré tratamento.

5.4 Tipo de variáveis

5.4.1 Variáveis dependentes

As variáveis dependentes foram:

1- encaminhamento para UCP em até 5 anos,

2- óbito em até 5 anos.

As análises de SG, que expressam a probabilidade de sobreviver em um determinado período de tempo, foram avaliadas para os pacientes admitidos até junho de 2015. Tal temporalidade é necessária para que todos os pacientes tenham o mesmo tempo de seguimento, visto que a análise deverá ser realizada no período de 05 anos, finalizando assim as análises de sobrevida em junho de 2020.

O tempo de encaminhamento à UCP foi calculado a partir da data do início do tratamento, entre janeiro de 2008 a agosto de 2014, até o encaminhamento para este serviço. Cada paciente foi acompanhado igualmente durante 5 anos. Enquanto que a SG foi calculada baseada na duração do início do tratamento até a morte por qualquer causa. Foram censurados os pacientes que permanecerem vivos até junho de 2020, data essa estipulada como o final do seguimento.

5.4.2 Variáveis independentes

5.4.2.1 – Exames laboratoriais:

Os dados de exames de sangue de rotina obtidos dentro de 2 semanas antes do tratamento incluem contagem de leucócito (10^{-6}), de neutrófilos (10^{-6}), linfócitos (10^{-6}), monócitos (10^{-6}), contagem de glóbulos vermelhos (10^{-6}), concentração de hemoglobina (g/dL) e contagem de plaquetas (10^{-3}). Adicionalmente foram avaliados: a RNL, calculada pela razão da contagem absoluta de neutrófilos e linfócitos; e a RPL, calculada pela razão da contagem absoluta de plaquetas e linfócitos. A PCR (mg/dl) e a albumina (g/dl) também foram coletadas.

5.4.2.2 – Avaliação Subjetiva Global Produzida Pelo Paciente

A ASG-PPP desenvolvida e validada para uso em oncologia, também foi utilizada para classificação do estado nutricional (GONZALEZ et al, 2010). A ASG-PPP consiste em um questionário dividido em duas seções. A primeira seção consiste em quatro caixas: a caixa 1 concentra-se nas alterações de peso com uma pontuação máxima de 5; caixa 2 sobre ingestão de alimentos com pontuação máxima de 4; caixa 3 sobre perfil de sintomas com pontuação máxima de 24; e a caixa 4, sobre o status funcional, com uma pontuação máxima de 3. A segunda seção é focada na história do paciente, como diagnóstico, idade, demanda metabólica, uso de corticosteróides e exame físico, incluindo depleção de gordura subcutânea, depleção de massa muscular e edema ou ascite. Cada paciente foi classificado como bem nutrido (A), moderadamente desnutrido (B) e severamente desnutrido (C). A pontuação total do ASG-PPP foi determinada pela soma de todas as seções; quanto maior o escore da ferramenta, maior o risco de desnutrição (GONZALEZ et al, 2010 JAGER-WITTENAAR & OTTERY, 2017).

5.4.2.3 – Perda de peso, IMC e grade

O histórico de peso relatado pelo paciente foi coletado nos seguintes períodos de tempo: 1 semana, 1, 3 ou 6 meses anteriores ao início do tratamento ou pelo peso corporal habitual. A %PP foi calculada da seguinte forma: [(peso atual em kg - peso anterior em kg) / peso anterior em kg] × 100 e foi classificada de acordo com Blackburn et al. (1977) de acordo com o quadro 2.

Quadro 2. Classificação de perda de peso segundo Blackburn et al. (1977).

Tempo	Perda Significativa	Perda Grave
1 semana	1-2%	>2%
1 mês	5%	>5%
3 meses	7,5%	>7,5%
6 meses	10%	>10%

Os pontos de corte de IMC adotados no estudo foram os recomendados pela OMS (WHO, 1998), conforme quadro 3.

Quadro 3. Classificação do índice de massa corporal segundo Organização Mundial da Saúde.

IMC adulto	Classificação	IMC idoso	Classificação
<16,0kg/m²	Magreza severa		
16,0 -16,9kg/m²	Magreza moderada		
16,0 -16,9kg/m²	Magreza leve	<22,0kg/m²	Baixo peso
18,5 - 24,9kg/m²	Eutrofia	22 - 26,99kg/m²	Eutrofia
25,0 - 29,9kg/m²	Sobrepeso	>27,0kg/m²	Sobrepeso
30,0 - 34,9kg/m²	Obesidade leve		
35,0 - 39,9kg/m²	Obesidade moderada		
> 40,0kg/m²	Obesidade severa		

Nota: IMC = índice de massa corporal.

Fonte: WHO, 1998.

O IMC/%PP foi avaliado em uma matriz 5×5, representando cinco categorias diferentes de %PP dentro de cada uma das cinco categorias diferentes de IMC (25 combinações possíveis de PP e IMC). Os pacientes receberam uma pontuação de 0 – 4 combinando PP e IMC, no qual o grau 0 foi atribuído ao subgrupo de menor risco na matriz (maior sobrevida) e os graus 1, 2, 3 e 4 foram atribuídos aos subgrupos de acordo com a diminuição da sobrevida, tendo o 4 como pior sobrevida (MARTIN et al, 2015) (Quadro 4).

Quadro 4. Representação do sistema de grade de IMC ajustado pela PP.

Perda de peso (%)	**Índice de massa corporal (kg/m²)**				
	≥28	**25–27.9**	**22–24.9**	**20–21.9**	**<20**
±2.4	0	0	1	1	3
2.5–5.9	1	2	2	2	3
6–10.9	2	3	3	3	4
11–14.9	3	3	3	4	4

≥ 15	3	4	4	4	4

Nota**:** Kg = quilograma; m = metro.
Fonte: Adaptado de Martin et al, 2015.

5.4.2.4 –TNM

Os CCR foram classificados histopatologicamente de acordo com TNM. A categoria T fornece informações sobre os aspectos do tumor primário, o quão profundamente atinge a parede do cólon e reto e quanto invadiu os tecidos adjacentes. A categoria N indica a presença de doença para os linfonodos adjacentes e a distância e a categoria M procura detectar o câncer em órgãos distantes (NCCN - COLON CANCER, 2018).

5.4.2.5 –Localização do tumor

A localização do tumor foi categorizada em lado direito (ceco, o cólon ascendente e o transverso) e esquerdo (cólon descendente, cólon sigmóide e reto) (NAWA, 2008), por conta da sua divisão anatômica. Já para o tipo histopatológico a classificado foi em adenocarcinoma e carcinoma, com os seus respectivos níveis de diferenciação (bem diferenciado, moderadamente diferenciado, pouco diferenciado e indiferenciado).

5.4.2.6 – Variáveis socioeconômicas e demográficas

Foram coletadas as variáveis socioeconômicas e demográficas: idade (ao diagnóstico do câncer, sendo < 60 anos: adultos e ≥ 60 anos: idosos), sexo, nível de escolaridade (analfabeto, fundamental incompleto, fundamental completo, médio incompleto, médio completo, superior incompleto, superior completo, pós-graduação incompleto, pós-graduação completo), renda mensal (convertida em salários mínimos de acordo com ano do registro do prontuário), etilismo (não, sim, ex-etilista), tabagismo (não, sim, ex-tabagista) e etnia (branco, negro, pardo e indígena). Cabe ressaltar que as variáveis nível de escolaridade e renda mensal, foram coletadas do registro dos profissionais do serviço social.

5.4.2.7 – Comorbidades

Foram coletadas as comorbidades: diabetes *mellitus* (DM), (associados ou não ao uso de insulina e/ou hipoglicemiante oral) e hipertensão arterial sistêmica (HAS), definidas pela história prévia.

5.4.2.8 – Capacidade funcional

A capacidade funcional foi obtida nos prontuários, que foi classificada segundo escala de *Eastern Cooperative Oncology Group* – ECOG, que é um indicador funcional que varia de 0 a 5, elaborada pelo ECOG dos Estados Unidos e validada pela Organização Mundial da

Saúde. O escore de 0 indica que o paciente é completamente ativo e capaz de realizar atividades normais e 5 é atribuído ao paciente morto (Quadro 5). A principal função da escala ECOG é a de objetivar o resultado do tratamento oncológico, levando em conta a qualidade de vida do paciente e funcionalidade. A evolução das capacidades do paciente em sua vida diária é avaliada, mantendo ao máximo sua autonomia (OKEN, 1982).

Quadro 5. Definições de capacidade funcional de acordo com o *Eastern Cooperative Oncology Group*.

Escala do *Eastern Cooperative Oncology Group*	
Estado	**Definição**
0	Atividade normal
1	Sintomas da doença, mas deambula e leva seu dia-a-dia normal
2	Fora do leito mais de 50% do tempo
3	Autocuidado limitado e confinado ao leito ou cadeira durante mais de 50% do período em que permanece acordado
4	Impossível o autocuidado e totalmente confinado ao leito ou cadeira
5	Óbito.

Fonte: Oken, 1982.

5.5 Análise estatística

O teste de Kolmogorov-Smirnov foi realizado para avaliar a aderência à curva normal visando avaliar a simetria da curva de distribuição das variáveis. As variáveis categóricas foram expressas como frequências absolutas ou relativas; as variáveis contínuas com distribuição normal, como média e desvio padrão e as não paramétricas como mediana e mínimo e máximo ou intervalo interquartil (IIQ), conforme apropriado.

O teste Qui-quadrado foi utilizado para testar a associação de variáveis categóricas. A comparação de médias entre dois grupos de variáveis contínuas foi realizada por meio do teste *t* de Student (paramétrico) ou teste U de Mann-Whitney (não paramétrico), conforme a distribuição de probabilidade dos dados. As comparações múltiplas entre três ou mais grupos de variáveis numéricas paramétricas foram avaliadas pelo teste ANOVA, seguidos pelo teste de Bonferroni.

Análises de curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) foram utilizadas para determinar o ponto de corte de RNL e RPL como preditor de óbito em 5 anos. Área sob a

curva (AUC), sensibilidade, especificidade, razão de verossimilhança positiva (LR +) e razão de verossimilhança negativa (LR-) foram usados para avaliar o valor diagnóstico e a precisão. Procuramos identificar pacientes com pior prognóstico. Em seguida, foi selecionado um ponto de corte com maiores valores de sensibilidade e especificidade, priorizando um maior grau de sensibilidade.

As funções de sobrevida foram calculadas por meio do método *Kaplan-Meier* e o teste *Log-rank* que foi empregado para a comparação dos diferentes estratos de cada variável. Foram classificadas como fatores prognósticos independentes, as variáveis que apresentaram significância estatística em análise multivariada ($p<0,05$).

Para avaliação dos fatores prognósticos associados ao desfecho de interesse foram calculados as *hazard ratios* (HR) e os respectivos intervalos de confiança, seguindo o modelo de riscos proporcionais de Cox. Foram também estimadas as *odds ratio* (OR) com o intervalo de confiança (IC) de 95%, por meio da regressão logística bivariada entre a variável dependente e as variáveis independentes.

A seguir foram testados modelos de regressão multivariadas, pelo método *stepwise*. Foram examinados em estudos epidemiológicos anteriores potenciais fatores de confundimento na determinação do nosso modelo de regressão. A inclusão de fatores de confundimento em potencial em nossos modelos finais de regressão foram avaliados com base na comparação dos coeficientes de regressão ajustados e não ajustados para o potencial fator de confusão, incluindo tal fator se um ou mais coeficientes de regressão mudassem em ≥10%. Foi avaliada a qualidade deste modelo comparando-o aos demais ajustados por meio da medida global de qualidade do ajuste (*deviance*), o teste de razão de verossimilhanças e o coeficiente de determinação (R^2), esse último somente para regressão logística. Foi utilizado o modelo final contendo variáveis explicativas dos desfechos com significância de 5%.

Além disso, uma estatística de concordância de Harrell (c) (PENCINA & D'AGOSTINO, 2004) foi usada para avaliar a capacidade discriminatória dos modelos de predizer SG no manuscrito 2. Uma estatística c de 0,50 indica que o modelo prevê o resultado ao acaso (ou seja, números iguais de verdadeiros e falsos positivos). Já 0,70 a <0,80 indica boa discriminação, 0,80 a <0,90 indica muito boa discriminação, 0,90 a <1,00 uma excelente discriminação e 1,00 é a previsão perfeita (HOSMER, LEMESHOW, STURDIVANT, 2000).

As análises foram realizadas com auxílio do programa STATA (do inglês: *stata data analysis and statistical software)* versão 13.1 ®.

5.6 Aspectos Éticos

Por se tratar de dados secundários, coletados por revisão de prontuário, foi solicitado a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Somente o Termo de Confidencialidade preenchido pelo pesquisador, orientadores e colaboradores envolvidos na manipulação dos dados, o qual garantiu o sigilo das informações (Anexo 2). Com isso, não houve exposição dos pacientes a riscos adicionais, pois não foram submetidos a nenhum procedimento ou tratamento fora do protocolo terapêutico estabelecido.

Os aspectos éticos foram respeitados, conforme Resolução número 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde, do Ministério da Saúde, sobre pesquisas envolvendo seres humanos. Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do INCA, sob o número CAAE 00994818.4.0000.5274 (Anexo 3). As informações geradas por esta pesquisa serão veiculadas por meio de literatura e apresentação em eventos científicos e da dissertação de Mestrado do Programa de Pós Graduação em Nutrição UFRJ.

5.7 Qualidade dos dados

Os dados foram criticamente revisados e analisados. Cada formulário preenchido foi revisado imediatamente por quem o coletou e posteriormente por um segundo revisor, visando minimizar possíveis erros de preenchimento. Para a elaboração do banco de dados foi utilizado uma planilha eletrônica em um *software* especializado, onde foram digitados os dados obtidos da revisão dos prontuários físicos e eletrônicos. Após a digitalização dos formulários, periodicamente foram realizadas análises de resíduos para verificação de *outliers* no banco de dados, que posteriormente foram expostos em reuniões entre os membros da pesquisa. Além disso, o coordenador da pesquisa participou ativamente do trabalho de coleta de dados e também supervisionou o andamento dos processos.

6. RESULTADOS

Esta seção é composta por dois manuscritos elaborados para a dissertação, apresentados em língua inglesa, conforme as normas dos respectivos periódicos.

6.1 Manuscrito 1

Title: Advanced Stage of Disease and Systemic Inflammation as Factors Associated With Referral of Patients With Colorectal Cancer to a Palliative Care Unit.

Short title: Advanced cancer and inflammation in referral for oncology palliative care.

Publicado na revista *American Journal of Hospice and Palliative Care*, Impact factor: 1.655

ABSTRACT

Objective: To identify factors associated with referral to an exclusive palliative care unit (PCU) in colorectal cancer (CRC) patients. **Methods**: Retrospective cohort study with CRC patients of both sexes treated at a hospital unit, aged ≥20 years. Data were extracted from the medical records of pre-treatment patients between January 2008 and August 2014. The outcome was referral to the PCU within 5 years. Logistic regression analyses were performed to assess whether sociodemographic, clinical, nutritional, and biochemistry data were associated to referral, generating odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI). **Results**: Four hundred and fifteen patients were evaluated. The Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) demonstrated a prevalence of malnutrition of 57.3%. One hundred one patients (24.3%) were referred to the PCU after 16.3 months (IQR: 7.2-33.5). These patients were more likely to be at an advanced stage of the disease and suffer from malnutrition and exacerbated systemic inflammation. Tumor stage III and IV (OR: 2.05; 95% CI: 1.12-3.76) and neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR)>3 (OR: 1.89; 95% CI: 1.12-3.17) were predictors of an increased chance of referral to the PCU. **Conclusion**: Advanced disease stage and NLR were associated with referral of CCR patients to a PCU.

Keywords: nutritional status, inflammation, colorectal neoplasms, palliative care, advanced cancer.

INTRODUCTION

Colorectal cancer (CRC) is the fourth leading cause of cancer-related mortality [1]. Although survival in patients with cancer has increased markedly in the past few decades, a considerable proportion of patients are diagnosed with distant metastasis and more than a third

of patients with cancer still die within 5 years of the diagnosis [2, 3]. In addition, many patients suffer from psycological distress, anxiety and impaired quality of life [4-5]. In dealing with oncology disease, the conception of comprehensive treatment must include palliative care [6].

According to the World Health Organization, palliative care is an approach that aims to improve the quality of life of patients and their families in the face of a disease that threatens the continuity of life through prevention and relief of suffering, early identification, assessment, and treatment of pain and other physical, psychosocial, and spiritual symptoms. Should be initiated upon the onset of any manifestations of a life-threatening disease, together with therapies capable of modifying its course [7]. However, access to palliative care is currently inequitable, owing to variable detection of such patients and differential thresholds for referral [8].

However, routine oncological care generally does not involve concurrent palliative care. In addition, there is a lack of consensus in the literature about which cancer patients should be referred and when referral should occur for exclusive palliative care [6,9] Previous studies have shown that the time and referral process for this care varies widely, which underscores the need to define standardized criteria that may contribute to more appropriate clinical judgments [9-10].

In this context, prognostic markers can play a pivotal role in directing the care plan in oncology treatment [11]. Serum inflammatory markers such as C-reactive protein (CRP), inflammatory cells, neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) have been shown to have important prognostic value in several stages and types of neoplasms [12-14]. Furthermore, studies have linked nutritional status with prognosis in neoplastic diseases. Nutritional disturbances related to cancer promote changes in nutrient metabolism and body composition, as well as impaired quality of life [15-16] and survival [17].

Considering the difficulty of the clinical decision about when to transition from curative treatment to exclusively palliative care and the fact that prognostic indicators could help in this decision-making process, the aim of this study was to identify factors associated with referral of CRC patients to an exclusive palliative care unit (PCU).

METHODS

The study was done using a retrospective cohort of patients undergoing pretreatment between January 2008 and August 2014 at the José Alencar Gomes da Silva National Cancer Institute (INCA), in Rio de Janeiro, Brazil. Data were obtained and recorded from the medical records kept at the institution. Trained researchers extracted data of interest retrospectively and recorded them on a specific form. The INCA Ethics Committee (Protocol 00994818.4.0000.5274 of 2018) approved the study.

Eligibility criteria were: age ≥20 years and diagnosis confirmed by histopathological analysis. Exclusion criteria were: diagnosis of other types of cancer; active hematological, inflammatory or autoimmune infectious disease; receiving hormone therapy; with decompensated respiratory disease; occurrence of heart failure or acute myocardial infarction within the last six months; use of immunomodulatory drugs (e.g., corticosteroids, cyclosporine); transfusion within the past 3 months.

The following data were collected: age (years), sex (male versus female), side of colon tumor (colon versus rectum and anus), stage of tumor (I and II versus III and IV), Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA, A versus B and C; global score), body mass index (BMI, kg/m^2), weight loss (WL, %), lymphocytes (/μL), neutrophils (/μL), platelets (/μL), albumin (mg/L), CRP (g/dL), and dates of treatment and referral to the exclusive PCU. Lymphocyte, platelet and neutrophil counts, nutritional status data as well as clinical and demographic characteristics were obtained prior to initiation of treatment and medical follow-up at the José Alencar Gomes da Silva National Cancer Institute (INCA).

The PG-SGA, developed and validated for use in oncology settings, was used to classify nutritional status. It consists of a questionnaire divided into two sections. The first section consists of four boxes: Box 1 focuses on weight changes, with a maximum score of 5; box 2 on

food intake, with a maximum score of 4; box 3 on symptom profiling, with a maximum score of 24; and box 4 on functional status, with a maximum score of 3. The second section focuses on patient history, such as diagnosis, age, metabolic demand, use of corticosteroids, and physical examination, including loss of subcutaneous fat, muscle wasting, and edema or ascites. Each patient was classified as well nourished (A), moderately malnourished (B), or severely malnourished (C). The total PG-SGA score was determined by summing the scores for all the boxes; the higher the PG-SGA score, the greater the risk of malnutrition [18].

Patient-reported weight history was collected over the following time frames: previous 1, 2, 3, and/or 6 months, and/or usual body weight. Patient reporting is part of the standard medical approach in completing the weight history for box 1 of PG-SGA. Percent WL was calculated as follows: [(current weight in kg − previous weight in kg) / previous weight in kg] × 100. BMI was reported as current weight (kg) / height (m^2). WL was assessed and graded (grades 0–4) by combining WL and BMI [19].

Serum lymphocyte, neutrophil, platelet, albumin, and CRP concentrations were categorized into distribution tertiles. Serum lymphocyte, neutrophil, and platelet concentrations were used to calculate NLR and PLR. These variables were dichotomized, with the cutoff based on the medians and the literature on NLR [20] and PLR [21].

Referral to a palliative care unit was defined as the time in years from the date of histopathological diagnosis of the disease. The segment for the study was accomplished during 5 years from the diagnosis date.

Statistical analysis

The statistical analyses were done using Stata® 13.0 (Stata Corp., College Station, Texas, USA). The Kolmogorov-Smirnov test was performed to assess the distribution of variables. Descriptive statistics are presented as numbers of observations (n), percentages (%), and chi square for the categorical variables and as means, standard deviations (SD), and

Student's t-test or median, interquartile range (IQR, 25th and 75th percentiles), and Mann-Whitney U test for the continuous variables.

Logistic regression was performed to assess risk factors for the referral of CRC patients to the PCU, generating odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI). In determining potential confounders in our regression model, we examined variables associated with CRC-specific exclusive palliative care outcomes in previous epidemiologic studies and those suggested in preliminary analyses. All factors with a p-value ≤0.200 in the bivariate analysis were included in the multivariate analysis. The final model was obtained using backward stepwise regression and included all variables with p <0.050.

RESULTS

Four hundred and fourteen patients were evaluated. Their mean age was 62.5 (±12.2) years, there were slightly more males (50.8%), more colon tumors (76.8%), and the majority with stage III and IV CRC (92.6%). According to the PG-SGA, most of the patients (57.3%) had malnutrition even before starting cancer treatment (**Table 1**).

One hundred one patients (24.3%) were referred to the PCU within 16.3 (IQR: 7.2-33.5) months of the start of curative treatment. These patients were generally distinct from others in relation to most of the domains studied, with a higher proportion with stage III and IV tumors (p= 0.006), moderate or severe malnutrition (p= 0.032), WL grade of 3 to 4 (p= 0.002), and more inflammation (serum neutrophil and platelet concentrations in the 3rd tertile, p= 0.004 and p= 0.005, respectively; NLR ≥3, p<0.001; and PLR ≥150, p= 0.001) (**Table 1**).

According to **Figures 1 to 3**, the time to referral to the PCU was lower in the patients who were moderately or severely malnourished (p= 0.048), with higher concentrations of

neutrophils (p= 0.018) and CRP (p= 0.017), higher NLR (p= 0.001) and PLR (p <0.001) values, and lower concentrations of lymphocytes (p= 0.007) and albumin (p= 0.002).

Table 2 shows the most significant variables (identified by logistic regression analysis) associated to referral to the PCU. In the bivariate analysis, significant factors associated of referral to the PCU were stage III and IV tumors, PG-SGA classified as B or C, WL grade of 3 to 4, NLR ≥3, and PLR ≥150. In the multiple model, stage III and IV tumors (OR: 2.05; 95% CI: 1.12-3.76) and NLR ≥3 (OR: 1.89; 95% CI: 1.12-3.17) were independent factors associated to the increased chance of referral to palliative care.

DISCUSSION

This study is composed of unpublished data on predictors of referral to a PCU in a sample of CRC patients at a national referral center. Our main results showed that advanced-stage cancer and exacerbated systemic inflammation were associated factors to the referral of patients to the PCU, which occurred late in the disease trajectory.

Most patients were diagnosed with stage III or IV cancer (92.6%) and had moderate or severe malnutrition (57.3%). Corroborating our findings, previous publications have shown a high proportion of cancer cases diagnosed at a late stage, when the prognosis tends to be worse [22-23]. In addition, the occurrence of malnutrition in cancer patients can be high, showing a high proportion of impaired nutritional status [24]. In cancer, nutritional depletion results from metabolic changes caused by tumor-host interactions, which result in changes in body composition, translated into musculoskeletal depletion, expansion of fluid space, and depletion of adipose tissue reserves [25].

In a hospital setting, patients with advanced cancer who have no prospect of success with disease-modifying treatments often still receive inadequate care [26]. A study has revealed that even in well-integrated oncology–palliative-care programmers, only approximately 50% of patients receive palliative care before death [27]. Alongside the limited offer of palliative care services in many places, one of the main difficulties for health professionals is identifying the right time to stop curative treatment and turn to exclusive palliative care [6]. About a quarter of

our sample were referred to the PCU within 16.3 (IQR: 7.2-33.5) months of beginning curative treatment. This time was shorter in the malnourished patients and the patients with exacerbated systemic inflammation. For Hui et al. [8], the ideal time and criteria for referral to exclusive palliative care remain unclear. In France, in a study of data from 40,941 cancer patients, the median time between diagnosis and first access to PCU was 144.0 (32.0-344.0) days [28].

The decision to refer a patient to palliative care often occurs late in the disease process; opportunities for earlier referral, which could bring greater potential benefits for patients, tend to be missed [27]. In the complexity of the situations involving the provision of support for patients at an advanced stage of the disease, health services and interdisciplinary teams are constantly challenged to provide increasingly specialized and individualized care management. Late referral can result in suboptimal pain control, increased suffering, failure to adhere to palliative care, and unplanned hospital deaths [29]. Regarding time to referral and quality of life, in a randomized controlled trial, patients with metastatic lung cancer assigned palliative care within eight weeks of diagnosis of the disease had a better quality of life [30].

We found that patients referred to the PCU were at a more advanced stage of the disease and suffered from malnutrition and exacerbated systemic inflammation. In systematic review, Hui et al. [8] found that one of the most common characteristics of cancer patients referred to palliative care is the advanced disease trajectory. Besides that, we know that the presence of a tumor generates a state of chronic systemic inflammation, which evolves with its progression [31], in parallel with deteriorated nutritional status [32]. Systemic inflammatory response may be considered a key factor in energy imbalance and muscle mass loss in cancer, contributing to worse clinical outcomes in palliative care patients [33-34]. Caro et al. [35] found that 64.0% of cancer patients were malnourished, a proportion that rose to 81.0% of patients in palliative care. Using the PG-SGA short form, Cunha et al. [34] found that most patients in exclusive palliative care (70.7%) were at nutritional risk.

Accurately predicting the expectation of referral to palliative care would enable clinicians to provide more appropriate care. For this, it is necessary to identify easy-to-use and objective prognostic tools. Using logistic regression analyses, we verified that tumor stages III and IV (OR: 2.05; 95% CI: 1.12-3.76) and NLR $\geq$3 (OR: 1.89; 95% CI: 1.12-3.17) were

predictors of an increased chance of referral to the PCU. The other variables, including malnutrition, did not contribute significantly (95% confidence interval) to explaining referral to the PCU in the presence of independent markers.

Studies have shown advanced cancer is independently associated with referral to palliative care [36], which could provide improved symptom relief and quality of life for these patients [37]. Although we also identified cancer stage as a predictor of referral to PCU, it is already a consolidated prognostic factor in the scientific literature and known by the professionals involved in the clinical management of cancer patients.

To our knowledge, this is the first study to explore the relationship between pretreatment NLR and referral of CRC patients to palliative care. Our results suggest NLR as a possible "trigger" that could be used early referral to PCU. This marker is directly involved with increased systemic inflammation and is associated with lower overall survival in cancer patients [13,14].

Inflammation produced by the secretion of cytokines and chemokines promotes tumor growth, angiogenesis, and metastasis. It induces changes in the cancer microenvironment that favor its progression [38]. [T1] NLR represents an easily measured, reproducible, inexpensive, and objective marker of systemic inflammation in clinical practice. Mounting evidence has demonstrated the association between high NLR and negative survival in patients with CRC [22] and with terminal cancer [39]. However, its potential clinical and practical value in referring patients with CRC to palliative care and the medical decision-making process involved in this remains unclear.

There are strengths and limitations of this study that should be considered when interpreting the findings. First, the analyses are based on data obtained from a single institution. Second, this was a retrospective study, making the potential for selection bias unavoidable. While the sample size is comparable and even larger than other studies investigating NLR, it is still a relatively small number of patients to make any nationwide extrapolations. Nevertheless, this is a new focus for the use of NLR and larger prospective studies will be needed to confirm these preliminary results. One strength of this study is its use of a homogenous sample with a single tumor type. Its results have the potential to be of clinical relevance and significance.

CONCLUSION

Advanced stage CRC and systemic inflammation were associated factors of the referral of CRC patients to the PCU. Although already established as a predictor of worse clinical outcomes, the progress of the disease alone is not sufficient grounds for making an early decision to refer to exclusive palliative care. However, given the ease of determining NLR from routine blood tests at no additional cost, this indicator could yield clinical advances in the identification of CRC patients and could be used by cancer clinicians to assist in identifying patients who need exclusive palliative care. However, the relationship between NLR and this outcome requires future exploration.

Conflict of Interest

There is no conflict of interest. We have full control of all primary data and we agree to allow the journal to review our data if requested.

Funding sources

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

REFERENCE

[1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017;67(1):7–30. Epub 2017 Jun 1.

[2] Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA, Ahnen DJ, Meester RGS, Barzi A, et al. Colorectal cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017;67(3):177-193.

[3] Baili P, Di Salvo F, Marcos-Gragera R, Siesling S, Mallone S, Santaquilani M, et al. Age and case mix-standardised survival for all cancer patients in Europe 1999-2007: results of EUROCARE-5, a population-based study. *Eur J Cancer* 2015;51(15):2120–2129.

[4] Oudhoff JP, Timmermans DR, Knol DL, Bijnen AB, van der Wal G. Waiting for elective general surgery: impact on health related quality of life and psychosocial consequences. *BMC Public Health*2007;19(7):164.

[5] van den Bergh RC, Essink-Bot ML, Roobol MJ, Wolters T, Schröder FH, Bangma CH, et al. . Anxiety and distress during active surveillance for early prostate cancer.Cancer 2009;115(17):3868-3878.

[6] Bolt EE, Pasman HR, Willems D, Onwuteaka-Philipsen BD. Appropriate and inappropriate care in the last phase of life: an explorative study among patients and relatives.BMC Health Serv Res 2016;16(1):655.

[7] World Health Organization (WHO). National Cancer Control Program.Policies and managerial guidelines. 2nd. Edition. Geneve, 2002.

[8] Schenker Y, Crowley-Matoka M, Dohan D, Rabow MW, Smith CB, White DB, et al. Oncologist factors that influence referrals to subspecialty palliative care clinics. J Oncol Pract 2013;10(2):e37–44.

[9] Hui D, Meng YC, Bruera S, Geng Y, Hutchins R, Mori M, et al. Referral criteria for outpatient palliative cancer Care: A Systematic Review. Oncologist 2016;21:895–901.

[10] Hui D, Mori M, Watanabe SM, Caraceni A, Strasser A, Saarto T, et al. Referral criteria for outpatient specialty palliative cancer care: an international consensus. Lancet Oncol 2016;16: e552–559.

[11] Hui D. Prognostication of survival in patients with advanced cancer: predicting the unpredictable? Cancer Control 2015;22(4):489-497.

[12] Hefler LA, Concin N, Hofstetter G, Marth C, Mustea A, Sehouli J, et al. Serum C-reactive protein as independent prognostic variable in patients with ovarian cancer. Clin

Cancer Res 2008;14(3):710-714.

[13] Tsai PL, Su WJ, Leung WH, Lai CT, Liu CK. Neutrophil-lymphocyte ratio and CEA level as prognostic and predictive factors in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. J Cancer Res Ther 2016;12(2):582–589.

[14] Yang HB, Xing M, Ma LN, Feng LX, Yu Z. Prognostic significance of neutrophil-lymphocyte ratio/platelet-lymphocyte ratio in lung cancers: a meta-analysis. Oncotarget 2016;47(7):76769-76778.

[15] Vergidis J, Gresham G, Lim HJ, Renouf DJ, Kennecke HF, Ruan JY, et al. Impact of weight changes after the diagnosis of stage III colon cancer on survival outcomes. Clin Colorectal Canc 2016;15(1):16–23.

[16] Liesenfeld DB, Grapov D, Fahrmann JF, Salou M, Scherer D, Toth R, et al. Metabolomics and transcriptomics identify pathway differences between visceral and subcutaneous adipose tissue in colorectal cancer patients: the Colo Care study. Am J Clin Nutr 2015;102(2):433-443.

[17] Meyerhardt JA, Kroenke CH, Prado CM, Kwan ML, Castillo A, Weltzien E, et al. Association of weight change after colorectal cancer diagnosis and outcomes in the Kaiser Permanente Northern California Population. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2017;26(1):30–37.

[18] Jager-Wittenaar H, Ottery FD. Assessing nutritional status in cancer: role of the patient-generated subjective global assessment.Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2017; 20(5):322-329.

[19] Martin L, Senesse P, Gioulbasanis I, Antoun S, Bozzetti F, Deans C, et al. Diagnostic criteria for the classification of cancer-associated weight loss. J Clin Oncol 2015;33:90–99.

[20] Haram A, Boland MR, Kelly ME, et al. The prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in colorectal cancer: A systematic review. J Surg Oncol 2017;115(4):470-479.

[21] Huang XZ, Chen WJ, Zhang X, Wu CC, Zhang CY, Sun SS, et al. An elevated platelet-to-lymphocyte ratio predicts poor prognosis and clinic pathological characteristics in patients with colorectal cancer: A Meta-Analysis. Dis Markers 2017; 2017:1053125.

[22] Medeiros GC, Bergmann A, Aguiar SS, Thuler LCS. Análise dos determinantes que influenciam o tempo para o início do tratamento de mulheres com câncer de mama no Brasil. Cad Saude Publica 2015;31(6):1269-1282.

[23] Thuler LCS, Bergmann A, Casado L. Perfil das pacientes com câncer do colo do útero no Brasil, 2000-2009: estudo de base secundária. Rev Bras Cancerol 2012;58(3):351-357.

[24] Sealy MJ, Nijholt W, Stuiver MM, van der Berg MM, Roodenburg JL, van der

Schans CP, et al. Content validity across methods of malnutrition assessment in patients with cancer is limited. J Clin Epidemiol 2016;76:125-136.

[25] Coronha AL, Camilo ME, Ravasco P. A importância da composição corporal no doente oncológico. Qual a evidência? Acta Med Port 2011;24(4):769-778.

[26] Carvalho RT, Parsons HA (Organizers). Agencia nacional de cuidados paliativos (ANCP). Manual de Cuidados Paliativos ANCP, 2ª ed, Porto Alegre: Sulina, 2012.

[27] Hui D, Kim SH, Kwon JH, et al..Access to palliative care among patients treated at a comprehensive cancer center. Oncologist2012;17(12):1574–1580.

[28] Janah A, Gauthier LR, Morin L, Bousquet PJ, Bihan CL, Tuppin P, et al. Access to palliative care for cancer patients between diagnosis and death: a national cohort study. ClinEpidemiol 2019;11:443-455.

[29] Teno JM, Gozalo PL, Bynum JPW, Leland NE, Miller SC, Morden NE, et al. Change in end-of-life care for Medicare beneficiaries: site of death, place of care, and health care transitions in 2000, 2005, and 2009. JAMA 2013;309:470–477.

[30] Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson VA, et

al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. N Engl J

Med 2010;363:733–742.

[31] Read JA, Choy ST, Beale PJ, Clarke SJ.Evaluation of nutritional and inflammatory status of advanced colorectal cancer patients and its correlation with survival.Nutr Cancer 2006;55(1):78-85.

[32] Douglas E, McMillan CD. Towards a simple objective framework for the investigation and treatment of cancer cachexia: The Glasgow Prognostic Score. Cancer Treat Rev 2014;40:685–691.

[33] Silva JR, Wiegert EVM, Oliveira LC, Calixto-Lima L. Different methods for diagnostic of sarcopenia and its association with nutritional status and survival in patients with advanced cancer in palliative care. Nutrition 2019;60:48-52.

[34] Cunha MS, Wiegert EVM, Calixto-Lima L, Oliveira LC. Relationship of nutritional status and inflammation with survival in patients with advanced cancer in palliative care. Nutrition 2108;51-52:98–103.

[35] Caro MMM, Candela CG, Rabaneda RC, Nogueira TL, Huerta MG, Kohen VL, et al. Evaluación del riesgo nutricional e instauración de soporte nutricional en pacientes oncológicos, segúnel protocolo del grupo español de Nutrición y Cáncer. Nutr Hosp 2008;23(5):458-468.

[36] Hui D, Kim SH, Roquemore J, Dev R, Chisholm G, Bruera E. Impact of timing and setting of palliative care referral on quality of end-of-life care in cancer patients. Cancer 2014;120(11): 1743-1749.

[37] Bruera E, Yennurajalingam S. Palliative care in advanced cancer patients: how and when? Oncologist 2012;17(2):267-273.

[38] Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. Nature2008;454:436–444.

[39] Nakamura Y, Watanabe R, Katagiri M, Saida Y, Katada N, Watanabe M, et al. Neutrophil/lymphocyte ratio has a prognostic value for patients with terminal cancer. World

J Surg Oncol 2016;14:148.

Table 1. Clinical, nutritional and biochemistry characteristics of colorectal cancer patients according to referral to the palliative care unit.

Variables	N	Total	Referral To The PCU		p-value
			No n= 314 (75.7%)	**Yes** n= 101 (24.3%)	
Age (years)[a]	414	62.5 (11.2)	62.7 (12.0)	61.7 (12.7)	0.468
Sex[b]	414				
Female		204 (49.2%)	161 (78.9%)	43 (21.1%)	0.128
Male		211 (50.8%)	153 (72.5%)	58 (27.5%)	
Side colon[b]	394				
Left		289 (73.3%)	219 (75.8%)	70 (24.2%)	0.896
Right		105 (26.7%)	81 (76.4%)	25 (23.6%)	
Tumoral stage [b]	365				
I – II		27 (7.4%)	27 (100%)	0	**0.006**
III – IV		338 (92.6%)	262 (77.5%)	76 (22.5%)	
PG-SGA[b]	227				
A		97 (42.7%)	86 (88.7%)	11 (11.3%)	**0.032**
B – C		130 (57.3%)	101 (77.7%)	29 (22.3%)	
PG-SGA (global score)[b]	227	7.9 (6.6)	7.6 (6.5)	9.7 (6.8)	0.073
BMI (kg/m^2) [b]	407	25.2 (5.5)	25.6 (5.6)	24.0 (5.0)	**0.015**
WL (%)[b]	197	5.3 (6.7)	4.7 (6.3)	7.1 (7.4)	**0.028**
Grade of BMI and WL[b]	210				
0-2		123 (58.6%)	103 (83.7%)	20 (16.3%)	**0.002**
3-4		87 (41.4%)	55 (63.2%)	32 (36.8%)	
Neutrophil (µL)[b]	406				
1º - 2º tercil (≤6853)		271 (66.7%)	216 (79.7%)	55 (20.3%)	**0.004**
3º tercil (>6853)		135 (33.3%)	90 (66.7%)	45 (33.3%)	
Platelets (µL)[b]	406				

1º - 2º tercil (≤351)		271 (66.7%)	215 (79.3%)	56 (20.7%)	**0.005**
3º tercil (>351)		135 (33.3%)	90 (66.7%)	45 (33.3%)	
Lymphocyte(μL)[b]	405				
1º - 2º tercil (≤2102)		270 (66.7%)	196 (72.6%)	74 (27.4%)	0.073
3º tercil (>2102)		135 (33.3%)	109 (80.7%)	26 (19.3%)	
Albumin (g/dL)[b]	210				
1º tercil (≤3.7)		68 (32.4%)	49 (72.1%)	19 (27.9%)	0.460
2º - 3º tercil (>3.7)		142 (67.6%)	109 (76.8%)	33 (23.2%)	
CRP (mg/L)[b]	128				
1º - 2º tercil (≤4.6)		85 (66.4%)	71 (83.5%)	14 (16.5%)	0.353
3º tercil (>4.6)		43 (33.6%)	33 (76.7%)	10 (23.3%)	
NLR[b]	405				
<3		215 (53.1%)	177 (82.3%)	38 (17.7%)	**<0.001**
≥3		190 (46.9%)	128 (67.4%)	62 (32.6%)	
PLR[b]	405				
<150		176 (43.5%)	147 (83.5%)	29 (16.5%)	**0.001**
≥150		229 (56.5%)	156 (68.7%)	71 (31.3%)	

Note: BMI: body mass index; CRP: C-reactive protein; NLR: neutrophil/lymphocyte ratio; PCU= Palliative Care Unit; PG-SGA: Patient-Generated Subjective Global Assessment; PLR: platelets/lymphocyte ratio; WL: weight loss.
[a]mean/standard deviation/T test; [b]number of observation/frequency/X^2.

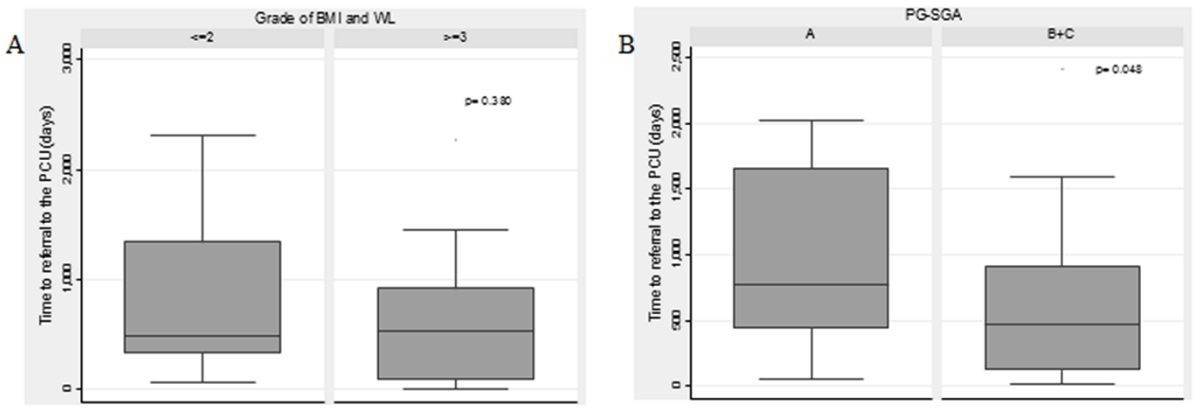


Figure 1: Time to referral to the palliative care unit according to the nutritional characteristics of colorectal cancer patients.

Note: BMI: body mass index; PCU: palliative care unit; PG-SGA: Patient-Generated Subjective Global Assessment; WL: weight loss.
Median time to referral to the PUC:
A) Grade ≤2: 490.50 (333.50- 1341.00) days; ≥3: 526.00 (88.00-920.00) days; p-value*= 0.380.
B) PG-SGA A: 756.00 (267.50- 2231.00) days; B+C: 425.00 (98.00-1600.00) days; p-value*= 0.048.
*p-value refers to Mann-Whitney U test.

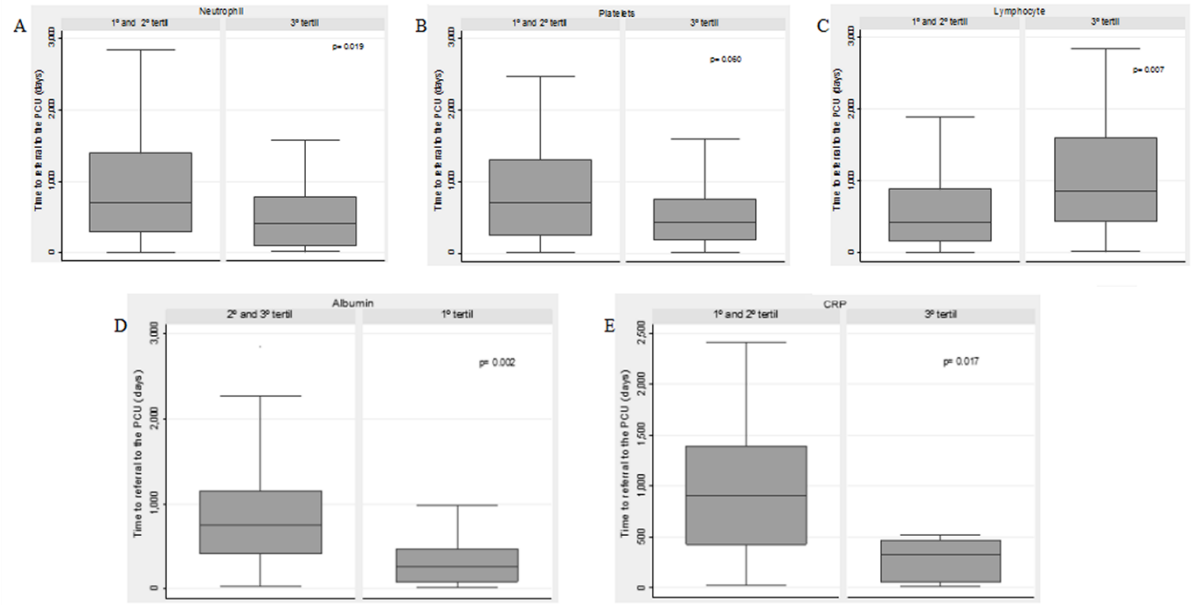


Figure 2: Time to referral to the palliative care unit according to biochemistry characteristics of colorectal cancer patients.

Note: BMI: body mass index; PCU: palliative care unit; CRP: C-reactive protein.

Median time to referral to the PUC:

A) Neutrophils 1st - 2ndtertile: 693.00 (295.00-1392.00) days; 3rdtertile: 412 (97.00-783.00) days; p-value*= 0.019.

B) Platelets 1st – 2ndtertile: 704.00 (143.50- 1311.50) days; 3rdtertile: 425.50 (181.00-758.00) days; p-value*= 0.060.

C) Lymphocytes 1st - 2ndtertile: 426.00 (174.00-888.00) days; 3rdtertile: 855.50 (433.00-1599.00) days; p-value*= 0.007.

D) Albumin 2nd – 3rdtertile: 748.00 (412.50- 1154.00) days; 1sttertile: 266.00 (84.00-471.00) days; p-value*= 0.002.

E) CRP 1st - 2ndtertile: 900.00 (426.00- 1392.00) days; 3rdtertile: 321.00 (60.00-471.00) days; p-value*= 0.017.

*p-value refers to Mann-Whitney U test.

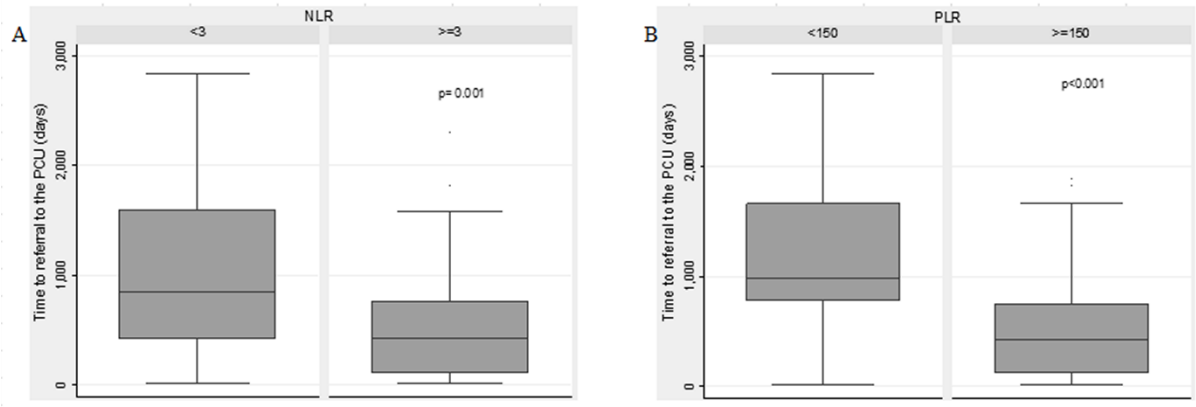


Figure 3: Time to referral to the palliative care unit according to neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratio in colorectal cancer patients.

Note: NLR: neutrophil/lymphocyte ratio; PCU: palliative care unit; PLR: platelet/lymphocyte ratio.

Median time to referral to the PUC:

A) NLR <3: 855.50 (425.00-1599.00) days; ≥3: 425.00 (111.00- 767.00) days; p-value*= 0.001.

B) PLR <150: 777.00 (979.00-1660.00) days; ≥150: 418.50 (124.00-748.00) days; p-value*<0.001.

*p-value refers to Mann-Whitney U test.

Table 2. Clinical, nutritional and biochemistry factors related to referral of colorectal cancer patients to the palliative care unit.

Variables	Patients referred to the PCU	
	Crude OR (IC 95%)	**Adjusted OR (IC 95%)**
Age ≥60 years	0.99 (0.63-1.58)	-
Gender male	1.42 (0.90-2.23)	-
Side colon – right	0.96 (0.57-1.63)	-
Tumoral stage III – IV	2.11 (1.15-3.85)*	2.05 (1.12-3.76)*
PG-SGA B – C	2.24 (1.06-4.76)*	-
Grade of BMI and WL 3 – 4	3.00 (1.57-5.72)*	-
Albumin 1º tertile (>3.7 g/dL)	0.58 (0.27-1.25)	-
CRP 3º tertile (>4.6 mg/L)	1.54 (0.62-3.82)	-
NLR ≥3	2.26 (1.42-3.59)*	1.89 (1.12-3.17)*
PLR ≥150	2.31 (1.42-3.75)*	-

Note: CI: confidence interval; CRP: C-reactive protein; NLR: neutrophil/lymphocyte ratio; OR: odds ratio;PCU: Palliative Care Unit; PG-SGA: Patient-Generated Subjective Global Assessment; PLR: platelets/lymphocyte ratio.
*p-value<0.05.

6.2 Manuscrito 2

Title: Different nutritional assessment tools as predictors of overall survival in patients with colorectal cancer in the preoperative phase.

Short title: Different nutritional assessment tools as predictors of overall survival.

Revista *Nutrition*, Impact factor: 3.639

Abstract

Objective: To investigate predictors of overall survival (OS) of several nutritional assessment tools in patients diagnosed with colorectal cancer (CRC) in the preoperative phase. **Methods**: Retrospective cohort study with CRC patients of both sexes treated at a hospital unit, aged ≥20 years. Data were extracted from the medical records of preoperative patients between January 2007 and June 2015. Three final multivariate Cox models were obtained to assess the predictive value of three different methods for assessing nutritional status (body mass index (BMI), percentage of weight loss (WL) and Body mass index –adjusted weight loss percentage grading system (BMI/%WL)). **Results**: Three hundred and sixty one patients were evaluated. One hundred and fourteen (31.6%) patients died in 5 years and had poor nutritional status and laboratory indicators even in the preoperative phase. Severe WL (HR: 2.42; p< 0.001; 95% CI: 1.50-3.89) and BMI/%WL grade 3-4 (HR: 2.01; p= 0.001; 95% CI: 1.34-3.02) were independent predictors of poor OS. Both models had good discrimination and predictive value (C-statistic: 0.70). WL and BMI/%WL were independent predictors of poor OS in patients with CRC in the preoperative phase.

Keywords: Colorectal Neoplasm, Nutritional Status, Prognosis.

Introduction

Colorectal cancer (CRC) is the most frequent malignant disease of the gastrointestinal tract, the third most common cancer in both sexes and responsible for the second leading cause of cancer death in the world [1]. In addition, studies indicate that the 5-year survival rates for subjects with CRC in localized, regional and distant stages are ~ 90%, 71% and ~ 15%, respectively [2, 3].

Despite immense efforts in developing advanced treatments for this disease, [4, 5] the CRC overall survival (OS) still remains low. Studies have been shown that approximately 40% of patients undergoing curative surgery may die during the treatment [6, 7]. Hence, an increasing amount of scientific attention has been concentrated on the prognostic evaluation and predictive markers to improve the clinical outcomes of patients with CRC [8-10].

In standard clinical practice, preoperative nutritional assessment is not routinely performed. Some clinical experts are unaware of the importance to assess nutritional status in patients. There are several high-quality methods to assess nutritional status in patients with cancer, but there is no gold standard [11]. The benefits of such assessments include adequate nutritional support for the patient and a possible prediction of morbidity and mortality [10, 12].

According to previous research, nearly 20% of cancer patients die because of malnutrition rather than malignant disease [13]. Patients with CRC have various pathophysiological and psychological problems, which can lead to malnutrition in 27–57% of patients. The prevalence of malnutrition in patients with pre-treatment CRC depends on the nutritional tools used and the stage of the disease [9, 10, 14, 15].

Due to its simplicity, low cost and efficiency in evaluating patients' nutritional status, body mass index (BMI) and the percentage of weight loss (WL) are methods frequently used in clinical practice [12]. Recently, a new method was recommended by European Society for Clinical Nutrition and Metabolism. This method consists of adjusting the BMI for weight loss (BMI/%WL). Martin et al (2015), reported an increased risk of death according to the worst nutritional status. The authors also found an association between the proposed nutritional assessment tool with cachexia and its symptoms such as reduced food intake, anorexia, reduced performance status (PS) and increased fatigue. However, the study was carried out with several types of cancer and the WL varied according to the type of cancer [16, 17].

The resulting condition can lead to a complex malnutrition syndrome with a major impact on the prognosis and the beneficial effects of the intended treatment. Therefore, it is of utmost importance to identify nutritional assessment parameters that are applicable and reliable for clinical use, in order to stratify patients' [12].

However, the usefulness of nutritional status tools in surgical pre-treatment in patients with CRC as prognostic markers remains unclear. Thus, the aim of this study was to investigate

predictors of OS of several nutritional assessment tools in patients diagnosed with CRC in the preoperative phase.

Methods

Study Design

This retrospective observational cohort study was carried out with subjects diagnosed with CRC in the preoperative phase period between January 2007 and June 2015 at the Brazilian national reference cancer center. Trained researchers extracted data of interest from the medical records kept at the institution and recorded them on a specific form. The research protocol was reviewed and approved by the Research Ethics Committee (Protocol 00994818.4.0000.5274 of 2018). Data reported in the study have been completely anonymized.

We included patients from the age of twenty years, of both sexes, with the diagnosis confirmed by the histopathological analysis and with surgery procedure as a first treatment. The exclusion criteria for the patients were as follows: diagnosed with other types of cancer; in use of immunomodulatory drugs (eg. corticosteroids, cyclosporine); blood transfusion within the past 3 months; non-curative surgery; no BMI or WL data from the day of hospitalization for surgery.

Data collection

The following data were collected.

1-Sociodemographic data: age (years), sex (male versus female), self-declared skin color (whites versus non-whites) and school level (until elementary school versus high school to college);

2- Lifestyle data: alcohol consumption (yes versus no) and smoking (yes versus no);

3- Clinical data: comorbidity (yes (systemic arterial hypertension and/or diabetes mellitus) versus no), tumor site (right versus left according to Nawa et al, 2008 [18]), level of differentiation (well versus moderately versus poorly/undifferentiated), classification of the tumor-node-metastasis (TNM) stage by pathologists according to the American

Joint Committee on Cancer cancer manual (I and II versus III versus IV) and PS (0 versus 1 versus ≥2);

4- Laboratory data: Hematocrit (%), lymphocytes (/μL), neutrophils (/μL) and platelets (/μL) counts were routinely measured for each patient preoperatively. Preoperative blood test was performed within 3 days before surgery. The systemic inflammatory response was assessed using the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR). These variables were defined as the absolute counts of neutrophils and platelets, respectively, divided by the absolute lymphocyte count. Optimal cutoff values of NLR and PLR were calculated according to receiver operating characteristic (ROC) curves;

5- Indicators of the nutritional status: Nutritional status indicators were assessed by experienced health professionals at the time of hospital admission for surgery. BMI was calculated from current weight in kilograms (kg) divided by height in meters $(m)^2$. This parameter was categorized according to the criteria of the World Health Organization [19]. Patient-reported weight history was collected over the following time frames: previous 1, 2, 3, and/or 6 months, and/or usual body weight. Percent WL was calculated as follows: [(current weight in kg − previous weight in kg) / previous weight in kg] × 100. The significance of WL was classified as proposed by Blackburn et al (1977) [20]. In addition, patients were classified according to the BMI/%WL. BMI/%WL grade was assessed and received a score of 0–4 [16] (Table 1) and subsequently divided into two groups: grades 0-2 and grades 3-4;

Table 1. Body mass index –adjusted weight loss percentage grading system.

Weight loss (%)	**Body mass index (kg/m^2)**				
	≥28	**25–27.9**	**22–24.9**	**20–21.9**	**<20**
±2.4	0	0	1	1	3
2.5–5.9	1	2	2	2	3
6–10.9	2	3	3	3	4
11–14.9	3	3	3	4	4

≥15	3	4	4	4	4

Note: Kg = kilogram; m = meter.

6- Dates of diagnosis and death: The outcome was OS, defined as the time in days from the date of histopathological diagnosis of the disease to date of death. All patients were followed up equally for 5 years and those who remained alive after the end of the study period (5 years) were censored. The last follow-up time was June 2020.

Statistical Analysis

Data were analyzed by Stata® 13.1 (Stata Corp, College Station, Texas, USA). Kolmogorov–Smirnov tests were used to evaluate the normality of the variable distributions and reported as mean and standard deviation or as median and interquartile range (IQRs) as appropriate. The differences of the quantitative variables were compared using the Student's t-test (normal unpaired data) or Mann–Whitney U test (nonparametric test) in two groups. Categorical variables were displayed as frequencies (%) and compared using $\chi 2$ test.

ROC curves analyzes were used to determine the cutoff point of NLR and PLR as a predictor of death in 5 years. Area under the curve (AUC), sensitivity, specificity, positive likelihood ratio (LR+), and negative likelihood ratio (LR-) were used to evaluate the diagnostic value and accuracy. We seek to identify patients with the worst prognosis. Then, a cutoff point with higher values of sensitivity and specificity was selected, prioritizing a higher degree of sensitivity.

The OS rates of patients up to 5 years of follow-up were estimated by the Kaplan–Meier (KM) method, and differences between the two groups were assessed by the log-rank test. The KM curves were also used to evaluate the proportionality between the factors.

The multivariate Cox proportional hazards model was used to identify independent prognostic factors for OS, and the hazard ratios (HRs) and confidence intervals (CIs) were calculated. In determining potential confounders in our regression model, we examined variables associated with CRC-specific OS outcomes in previous epidemiologic studies and those suggested in preliminary analyses (stepwise procedure: p-value<0.05). Three final multivariate models were obtained to assess the predictive value of three different methods for assessing nutritional status (BMI, %WL and BMI/%WL).

Besides that, a Harrell's concordance (c) statistic [21] was used to evaluate the discriminatory capacity of the models to predict OS. A c-statistic of 0.50 indicates that the model predicts the outcome as well as chance (i.e, equal numbers of true and false positives), 0.70 to <0.80 indicates acceptable discrimination, 0.80 to <0.90 indicates excellent discrimination, 0.90 to <1.00 is outstanding discrimination, and 1.00 is perfect prediction [22].

All statistical tests were two-sided, and p-values < 0.05 was considered statistically significant.

Results

The flow diagram of the data selection is shown in **figure 1** and 55.10% of the medical records did not have both data on BMI and WL. Despite the losses, no statistically significant differences were observed between individuals with and without nutritional nutritional status indicators (**Supplementary table 1**). A total of 361 patients with curative CRC surgery in the preoperative phase were included in this study. The mean age was 62.32 (±12.44) years old with predominance of males (52.63%), left tumor site (73.96), stage IV (67.98%) and PS 1 (65.48%) (**Table 2**).

One hundred and fourteen (31.60%) patients died in 5 years and had poor nutritional status and laboratory indicators even in the preoperative phase. According to nutritional status, there were lower mean of BMI (p= 0.043), higher medians of the %WL (p< 0.001) and a higher prevalence of BMI/%WL grade 3-4 (p< 0.001) (**Table 3**).

The ROC curves of the systemic inflammatory response are shown in **figure 2**. The ideal cutoff point to predict death in 5 years for NLR was 2.4 (AUC: 0.65; 95% CI: 0.59-0.71) and for PLR was 147 (AUC: 0.59; 95% CI: 0.52-0.65).

Regarding nutritional status, Kaplan-Meier survival curves were performed. There was higher OS in 5 years for patients with overweight (p= 0.039) and lower survival for patients with severe WL (p< 0.001) and BMI/%WL grade 3-4 (p< 0.001) (**Figure 3**).

In univariate analysis (crude HR), TNM stage, PS, BMI, WL, BMI/%WL, hematocrit, NLR and PLR were significant predictors of poor OS in 5 years (**Table 4**). Thus, stepwise multivariable Cox regression analysis, adjusted for various prognostic factors, was used to determine the predictors of OS among patients with curative CRC surgery in the preoperative phase. A multivariate model was created for each method of assessing nutritional status. In

model 1, underweight (HR: 1.38; p= 0.302; 95% CI: 0.75-2.55) and normal weight (HR: 1.48; p = 0.078; 95% CI: 0.96-2.29) classified by BMI were not independent predictors of OS. In contrast, in model 2 and 3, respectively, severe WL (HR: 2.42; p< 0.001; 95% CI: 1.50-3.89) and BMI/%WL grade 3-4 (HR: 2.01; p= 0.001; 95% CI: 1.34-3.02) were independent predictors of poor OS. Both models had the same area under the ROC curve (C-statistic: 0.70) with good discrimination and predictive value (**Table 5**).

Discussion

Due to the magnitude of the CCR and the importance of having prognostic tools for nutritional assessment that are easily accessible in clinical practice, research in this area is extremely relevant. In this study, we obtained three different multivariate models of nutritional assessment tools to predict OS in a sample of CRC patients in the preoperative phase at a national reference center. Our main results showed that WL and BMI/%WL were independent predictors of worst OS. However, BMI was not a prognostic tool.

The classification by BMI were not independent predictors of OS in our study. Similarly, Guercio et al [23] showed that BMI at the beginning of pre-treatment was not associated with patient's outcome. A recent study showed that the prevalence of malnutrition depends on the tools used for the diagnosis. In this study, the risk of malnutrition was lower with BMI measurement than when compared it with another nutritional assessment tool. Additionally, this study concluded that the risk of malnutrition was not excluded in patients classified by BMI as normal weight or overweight [24]. On the other hand, different findings showed the importance of BMI as an independent prognostic determinant for CRC [10,25,26]. However, recent evidence has suggested that although BMI and weight measurements are the easiest and most available clinical measures, a substantial limitation of both is their inefficacy to distinguish fat and muscle mass [27-31]. Thus, techniques that have the potential to relate to muscle composition and quality at an early stage can be implemented more effectively in preventing morbidity and mortality [32].

Among nutritional variables, percentage of WL is a simple, easy and fast parameter that has historically been considered an adequate tool in the diagnosis of malnutrition in cancer and a predictor of worst clinical outcomes [9, 10]. It is substantial to highlight that one of the characteristic signs of CRC is unintentional WL [33]. Besides, the WL, before diagnosis or during CRC treatment, is an important negative prognostic marker [34]. According to a previous study, WL ≥ 10% in the pre-treatment led to a worse prognosis among

patients with stage III CRC [35]. In another study, WL was associated with increased mortality in CRC patients in pre-treatment [18]. Patients with CRC with severe WL had lower survival predictor in the present study. A previous study showed that WL associated with cancer before treatment is frequent and independently associated with reduced survival [36]. In another study, severe WL during preoperative CRC in fact compromised the outcome of survival in patients with locally advanced rectal cancer [37]. Furthermore, WL can also worsen the prognosis due to the increased risk of sarcopenia [38]. It is essential to note that additional research is needed to explain the underlying mechanism of sarcopenia with this association.

Recently, a classification system incorporating both the prognostic significance of BMI/%WL in cancer patients was suggested. These variables combined were associated with OS independent of cancer site, stage and PS [16]. In our study, this classification system was useful for predicting overall survival in patients in the preoperative period for colorectal cancer. Data from a previous study demonstrated that the incidence of postoperative complications was distinct according to grades of BMI/%WL in patients undergoing CRC resection. These authors also reported that patients classified as grade 3 were 1.90 times more likely to develop postoperative complications [9].

Recent investigation described that patients with advanced cancer who had good performance status and BMI/%WL grade 0-1 had higher survival [39]. Another study revealed that high BMI/%WL grade was significantly associated with high visceral fat and low skeletal muscle radiodensity in patients with advanced cancer [40]. Beyond that, Daly et al (2020) suggest that BMI/%WL may be useful in identifying patients at risk of poor quality of life [41]. It is important to highlight that these studies mentioned were done in patients with advanced cancer, and not in pre-treatment, as in the present study.

This study has some limitations. It was a single-center study and this study included both colon and rectal cancers that may have different prognosis. However, previous studies investigating preoperative prognosis also included both locations. One strength of this study is its use of a homogenous sample with a single tumor type in the preoperative phase and the entire sample presents the three types of nutritional assessment. In addition, our sample includes all surgical patients as the first line of treatment.

To our knowledge, this is the first study that investigated survival with the nutritional assessment tool (BMI/%WL) in patients with CRC in the preoperative phase. However, other

studies, with larger populations are essential to investigate these findings. Furthermore, the results are important for a better understanding of the clinical characteristics of surgical patients with CRC and can assist in the implementation of future protocols. Due to the strong associations between nutritional status and death, nutritional assessment should be routinely included in the preliminary assessment of CRC patients.

Conclusion

Our results show the importance of prognostic nutritional assessment, using tools that are easily applicable, inexpensive and available in routine clinical practice. The BMI tool has not been shown to be a predictor of OS. However, severe WL and BMI/%WL grade 3-4 were independent predictors of poor OS in patients with CRC in the preoperative phase. Moreover, both nutritional assessments showed good discrimination and predictive value.

Conflicts of interest

There is no conflict of interest.

Financial disclosure

None declared.

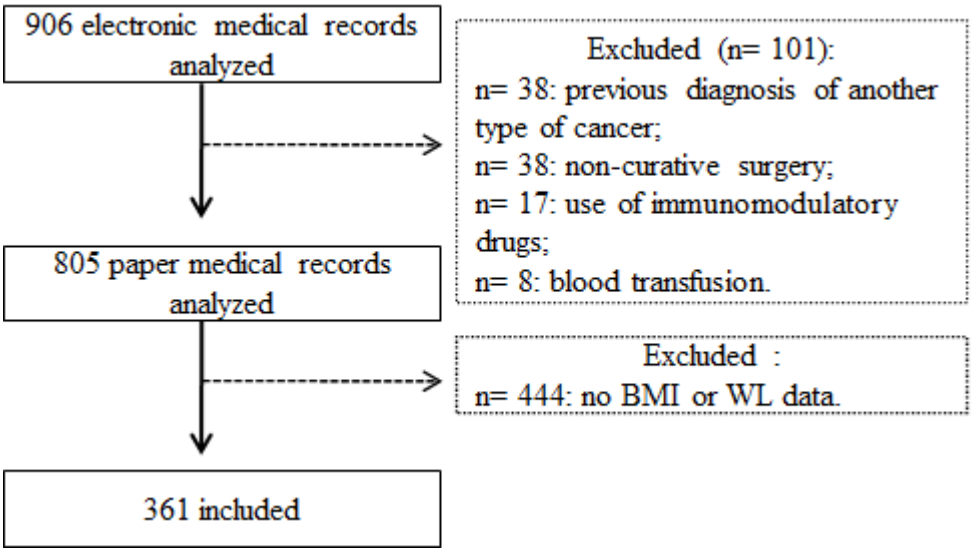


Figure 1. Flow diagram of sample selection.
Note: n= number of observations; BMI= body Mass Index; WL= weight loss.

Table 2. Baseline clinical characteristics of the patients with colorectal cancer (N= 361).

Variables	N (%)
Age (years) [a]	62.32 (12.44)
Age (years)	
<60	150 (41.55)
≥60	211 (58.45)
Sex	
Female	171 (47.37)
Male	190 (52.63)
Self-declared skin color	
White	274 (75.90)
Non-white	87 (24.10)
School level	
Until elementary school	172 (47.65)
High school to college	189 (52.35)
Alcohol consumption*	
Yes	142 (39.55)
No	217 (60.45)
Smoking*	
Yes	146 (40.67)
No	213 (59.33)
Comorbidity	
Yes	208 (57.62)
No	153 (42.38)
Tumor site	
Left	267 (73.96)
Right	94 (26.04)
Level of differentiation	
Well	12 (3.32)
Moderately	319 (88.37)
Poorly/Undifferentiated	30 (8.31)
TNM stage	
I and II	25 (6.93)
III	91 (25.21)
IV	245 (67.86)
PS*	
0	94 (27.98)
1	220 (65.47)
≥2	22 (6.55)

Note: N= number of observations; %= frequency; PS= performance status; TNM= tumor-node-metastasis.

[a] mean/standard deviation.

* variables with missing data (≤6%).

Table 3. Nutritional and laboratory characteristics of the patients with colorectal cancer according to death (N= 361).

Variables	Total	Death		p-value
		No n= 247 (68.42%)	Yes n= 114 (31.58%)	
BMI (kg/m^2)[a,y]	25.26 (4.83)	25.61 (4.90)	24.50 (4.61)	**0.043**
WL (%)[b,e]	6.62 (1.00-9.50)	5.80 (0.00-8.60)	8.31 (2.50-15.12)	**<0.001**
BMI/%WL*[c,£]				
	178 (49.72)	141 (79.21)	37 (20.79)	**<0.001**

Grade 0-2 Grade 3-4	180 (50.28)	103 (57.22)	77 (42.78)	
Hematocrit (%)*[b]	35.20 (30.15-39.40)	35.70 (31.40-40.20)	34.10 (27.10-38.17)	**0.003**
Lymphocytes (µL)*[b]	1830 (1410-2330)	1836 (1453-2293)	1781 (1291-2376)	**0.004**
Neutrophils (µL)*[b]	4881 (3730-7003)	4543 (3420-6098)	5805 (4158-9166)	**<0.001**
Platelets (10^3/µL)*[b]	280000 (217000-364000)	272000 (215000-341000)	305000 (229000-390000)	**0.027**
NLR*[b]	2.61 (1.84-4.28)	2.33 (1.73-3.56)	3.53 (2.12-6.16)	**<0.001**
PLR*[b]	3.00 (111.79-221.50	147.06 (109.50-200.43)	166.38 (121.65-313.44)	**0.006**

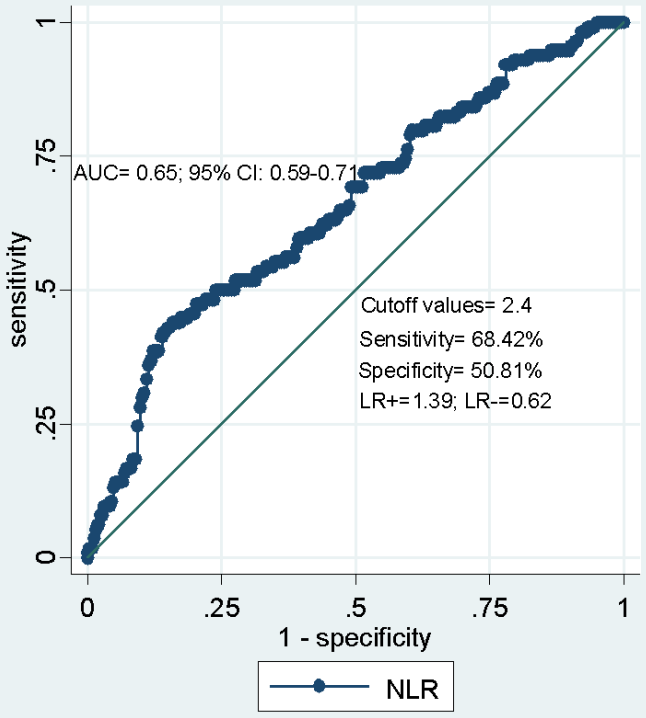
Note: n= number of observation; %= frequency; BMI= body mass index; WL= weight loss; NLR= neutrophil-to-lymphocyte ratio; PLR= platelet-to-lymphocyte ratio.

[a] mean/standard deviation/Student T test; [b] median/interquartile range/Mann-Whitney U test; [c] number of observation/frequency/X^2.

[d] classified according to World Health Organization; [e] classified according to Blackburn et al, 1977; [f] classified according to Martin et al, 2015.

* variables with missing data (≤6%).

Bold characters= p-value <0.050.



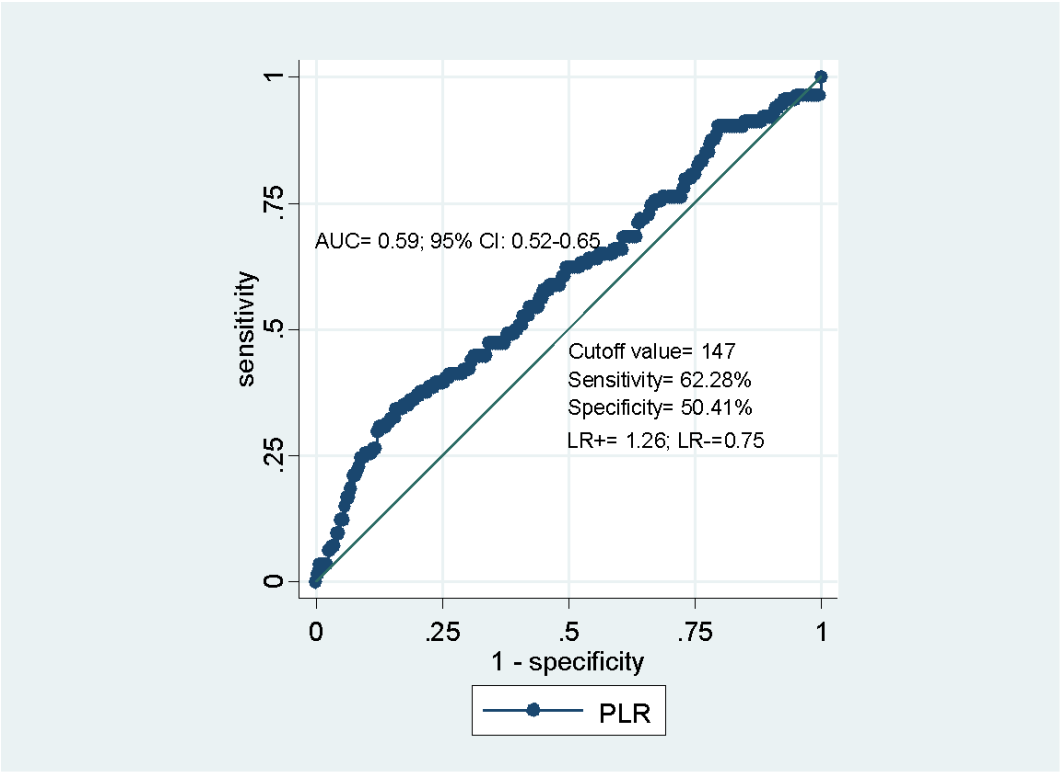
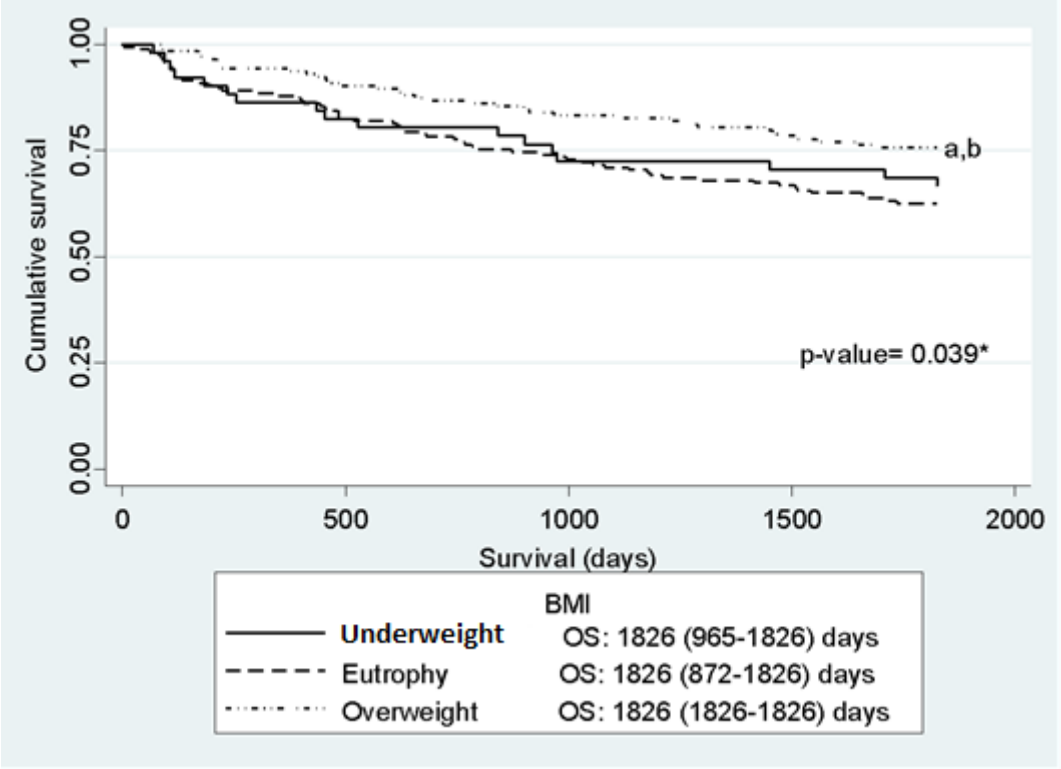
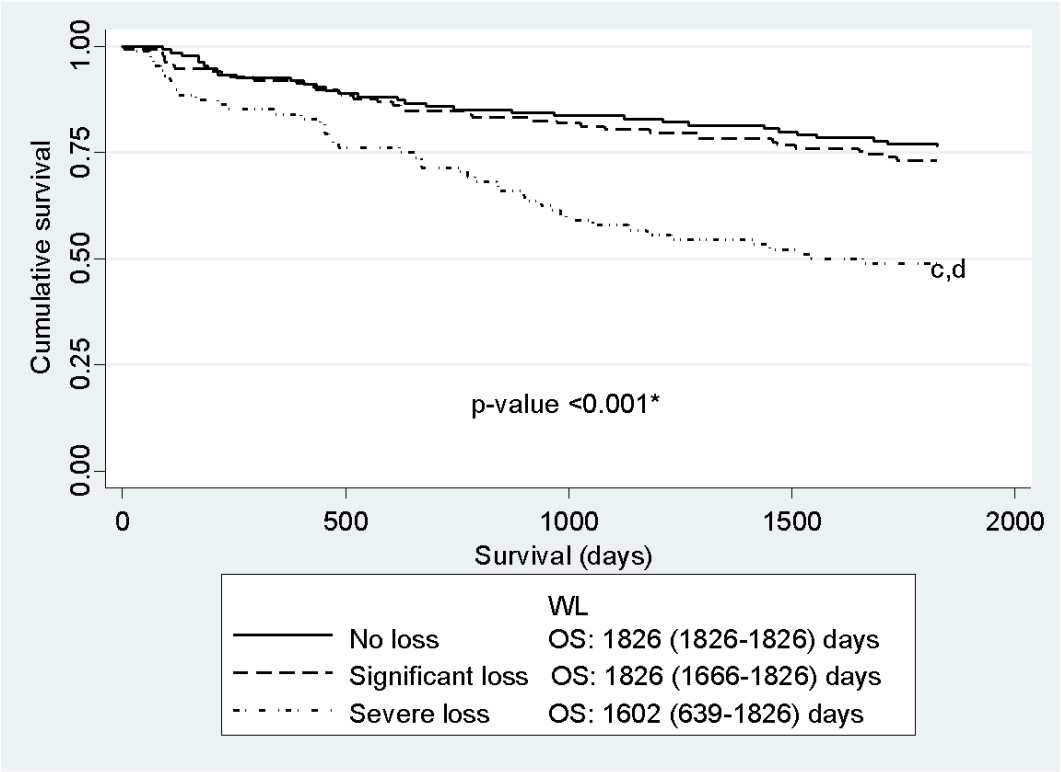


Figure 2: Receiver operating characteristic curve of the neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio as a predictor of death in 5 years in patients with colorectal cancer.
Note: NLR= neutrophil-to-lymphocyte ratio; PLR= platelet-to-lymphocyte ratio; AUC= area under the curve; CI= confidence interval; LR+= positive likelihood ratio; LR-= negative likelihood ratio.





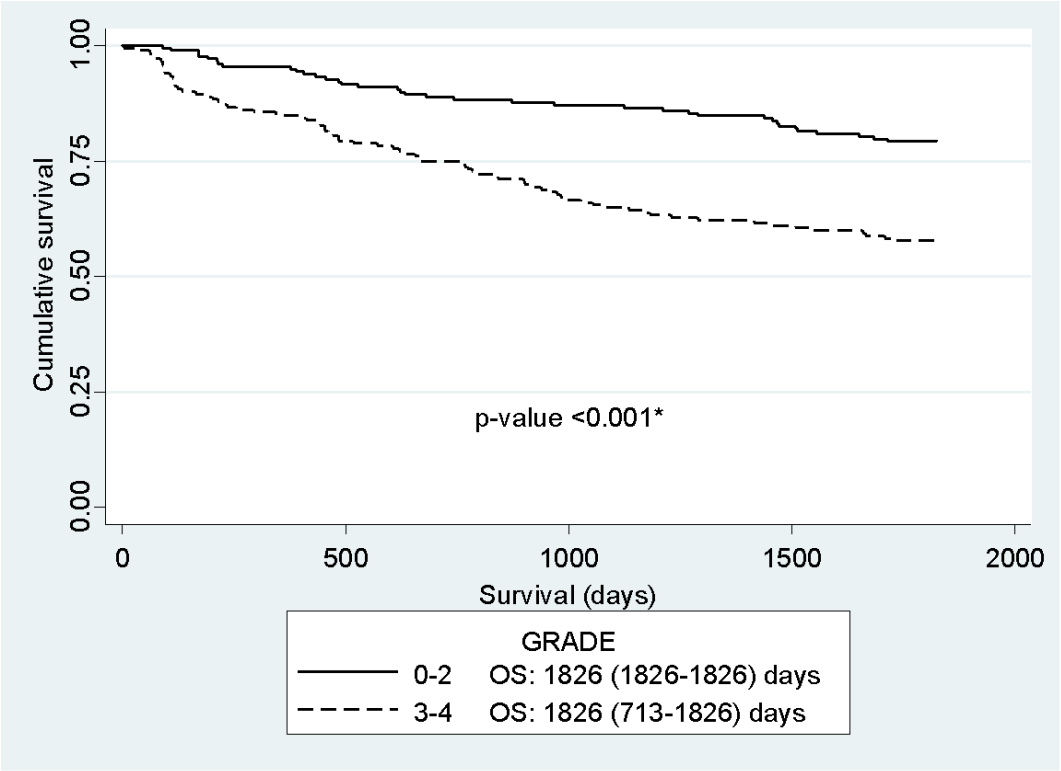


Figure 3. Kaplan-Meier survival curves according to body mass index, weight loss and combining body mass index and percentage of weight loss classification in patients with colorectal cancer.

Note: BMI= body mass index (classified according to World Health Organization); WL= weight loss (classified according to Blackburn et al, 1977); OS= overall survival; Grade (classified according to Martin et al, 2015).

[a]statistically different from underweight; bstatistically different from eutrophy.

[c]statistically different from no loss; [d]statistically different from significant loss.

* p-value refers to log-rank test.

Table 4. Crude analysis of predictors of overall survival in patients with colorectal cancer (N= 361).

Variables	5-year OS	
	HR (CI 95%)	**p-value***
Age (years)		
<60	1.00	
≥60	0.96 (0.68-1.39)	0.803
Sex		
Female	1.00	
Male	1.33 (0.91-1.93)	0.137
Tumor location		
Left	1.00	
Right	1.29 (0.87-1.93)	0.209
Level of differentiation		
Well	1.00	
Moderately	4.54 (0.63-32.58)	0.132
Poorly/Undifferentiated	6.05 (0.78-46-53)	0.084
TNM stage		
I and II	1.00	
III	7.86 (1.06-58.03)	**0.043**
IV	11.07 (1.54-79.50)	**0.017**
PS		
0	1.00	
1	1.86 (1.13-3.08)	**0.015**
≥2	2.23 (1.18-4.21)	**0.014**
BMI[¥]		
Underweight	1.49 (0.83-2.66)	0.178
Eutrophy	1.70 (1.12-2.57)	**0.012**
Overweight	1.00	
WL[€]		
No loss	1.00	
Significant loss	1.15 (0.72-2.85)	0.553
Severe loss	2.65 (1.69-4.18)	**<0.001**
BMI/%WL[£]		
Grade 0-2	1.00	
Grade 3-4	2.45 (1.65-3.632)	**<0.001**
Hematocrit (%)		
1º tertile (<33)	1.67 (1.15-2.42)	**0.007**
2º – 3º tertile (≥33)	1.00	
NLR		
<2.4	1.00	
≥2.4	1.84 (1.25-2.70)	**0.002**
PLR		
<147	1.00	
≥147	1.52 (1.04-2.23)	**0.029**

Note: OS= overall survival; HR= hazard ratio; CI= confidence interval; TNM= tumor-node-metastasis; PS= performance status; BMI= body mass index; WL= weight loss; NLR= neutrophil-to-lymphocyte ratio; PLR= platelet-to-lymphocyte ratio. [¥] classified according to World Health Organization; [€] classified according to Blackburn et al, 1977; [£] classified according to Martin et al, 2015.
* p-value refers to Cox regression.
Bold characters= p-value<0.05.

Table 5. Multivariate models analysis of nutritional status parameters of predictors of overall survival in patients with colorectal cancer (N= 361).

Models	5-year OS		
	HR (CI 95%)	**p-value***	**C-statistic****
1. BMI[¥]			
Underweight	1.38 (0.75-2.55)	0.302	
Eutrophy	1.48 (0.96-2.29)	0.078	
Overweight	1.00		
2. WL [€]			
No loss	1.00		0.70
Significant loss	0.99 (0.60-1.64)	0.980	
Severe loss	2.42 (1.50-3.89)	**<0.001**	
3. BMI/%WL[£]			
Grade 0-2	1.00		0.70
Grade 3-4	2.01 (1.34-3.02)	**0.001**	

Note: OS= overall survival; HR= hazard ratio; CI= confidence interval; BMI= body mass index; WL= weight loss; NLR= neutrophil-to-lymphocyte ratio.
[¥] classified according to World Health Organization; [€] classified according to Blackburn et al, 1977; [£] classified according to Martin et al, 2015.
* p-value refers to Cox regression. Models adjusted for TNM stage, performance status, hematocrit, neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio.
** Performed for models with p-value<0.05.
Bold characters= p-value<0.05.

Supplementary table 1. Loss analysis among colorectal cancer patients with and without nutritional status indicators (n=805).

Variables	Nutritional status information		p-value
	No n= 444 (55.10 %)	**Yes** n= 361 (44.90%)	
Age (years) [a]			
<60	160 (51.61)	150 (48.39)	0.115
≥ 60	283 (57.29)	211 (42.71)	
Sex [a]			
Female	229 (57.25)	171 (42.75)	0.223
Male	214 (52.97)	190 (47.03)	
Self-declared skin color*[a]			
Whites	326 (54.52)	272 (45.48)	0.587
Non-whites	114 (56.72)	87 (43.28)	
School level [a]			
Until elementary school	201 (54.03)	171 (45.97)	0.567
High school to college	241 (56.05)	189 (43.95)	
TNM stage [a]			
I and II	32 (56.14)	25 (43.86)	0.514
III	127 (58.26)	91 (41.74)	

IV	284 (53.69)	245 (46.31)	
Death [a]			
Yes	294 (54.34)	247 (45.66)	0.537
No	149 (56.65)	114 (43.35)	
Hematocrit (%) *[b]	34.7 (29.90-38.80)	35.2 (30.12-39.40)	0.340

Note: n= number of observation; %= frequency; TNM= tumor-node-metastasis.
[a]number of observation/frequency/X^2; [b]median/interquartile range/Mann-Whitney U test
* variables with missing data (≤6%).

Reference

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: a cancer journal for clinicians. 2018 Nov;68(6):394-424. doi:10.3322/caac.21492.

2. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2020. Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2020. doi:10.6004/jadpro.2020.11.2.1

3- Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2016, National Cancer Institute, Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/, based on November 2018 SEER data submission, posted to the SEER website, April 2019. Available: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2016/results_merged/sect_06_colon_rectum.pdf.

4. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, Al-Batran SE, et al. F. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. The lancet oncology. 2014 Sep 1;15(10):1065-75. doi:10.1016/S1470-2045(14)70330-4.

5. Grapsa D, Syrigos K, Saif MW. Bevacizumab in combination with fluoropyrimidine-irinotecan-or fluoropyrimidine-oxaliplatin-based chemotherapy for first-line and maintenance treatment of metastatic colorectal cancer. Expert review of anticancer therapy. 2015 Nov 2;15(11):1267-81. doi:10.1586/14737140.2015.1102063.

6. McArdle CS, Hole DJ. Outcome following surgery for colorectal cancer: analysis by hospital after adjustment for case-mix and deprivation. British journal of cancer. 2002 Feb;86(3):331-5. doi:10.1038/sj.bjc.6600120.

7. Oliphant R, Nicholson GA, Horgan PG, Molloy RG, McMillan DC, Morrison DS, West of Scotland Colorectal Cancer Managed Clinical Network. Contribution of surgical specialization to improved colorectal cancer survival. British Journal of Surgery. 2013 Sep;100(10):1388-95. doi:10.1002/bjs.9227.

8. Ryan É, Khaw YL, Creavin B, Geraghty R, Ryan EJ, Gibbons D, et al. Tumor budding and PDC grade are stage independent predictors of clinical outcome in mismatch repair deficient colorectal cancer. The American journal of surgical pathology. 2018 Jan 1;42(1):60-8. doi: 10.1097/PAS.0000000000000931.

9. Maurício SF, Xiao J, Prado CM, Gonzalez MC, Correia MI. Different nutritional assessment tools as predictors of postoperative complications in patients undergoing colorectal cancer resection. Clinical Nutrition. 2018 Oct 1;37(5):1505-11. doi: 10.1016/j.clnu.2017.08.026.

10 Silva TH, Schilithz AO, Peres WA, Murad LB. Neutrophil-lymphocyte ratio and nutritional status are clinically useful in predicting prognosis in colorectal cancer patients. Nutrition and cancer. 2020 Nov 16;72(8):1345-54. doi: 10.1080/01635581.2019.1679198.

11. Valenzuela-Landaeta K, Rojas P, Basfi-fer K. Nutritional assessment for cancer patient. Nutr Hosp. 2012;27:516–23. doi: 10.1590/S0212-16112012000200025

12. Barao K, Abe Vicente Cavagnari M, Silva Fucuta P, Manoukian Forones N. Association Between Nutrition Status and Survival in Elderly Patients With Colorectal Cancer. Nutrition in Clinical Practice. 2017 Oct;32(5):658-663. doi: 10.1177/0884533617706894.

13. Wu BW, Yin T, Cao WX, Gu ZD, Wang XJ, Yan M, Liu BY. Clinical application of subjective global assessment in Chinese patients with gastrointestinal cancer. World Journal of Gastroenterology: WJG. 2009 Jul 28;15(28):3542. doi: 10.3748/wjg.15.3542

14. Daudt HM, Cosby C, Dennis DL, Payeur N, Nurullah R. Nutritional and psychosocial status of colorectal cancer patients referred to an outpatient oncology clinic. Support Care Cancer. 2012 Jul;20(7):1417-23. doi: 10.1007/s00520-011-1224-7.

15. Silva TH, Peres WAF, Rosa KSDC, Schilithz AOC, de Oliveira LC, Murad LB. Advanced Stage of Disease and Systemic Inflammation as Factors Associated With Referral of Patients With Colorectal Cancer to a Palliative Care Unit. Am J Hosp Palliat Care. 2020 Oct;37(10):859-865. doi: 10.1177/1049909120902789.

16. Martin L, Senesse P, Gioulbasanis I, Antoun S, Bozzetti F, Deans C, et al. Diagnostic criteria for the classification of cancer-associated weight loss. Journal of Clinical Oncology 2015 Jan 1;33(1):90-9. doi: 10.1200/JCO.2014.56.1894

17. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. Clinical nutrition 2017 Feb 1;36(1):11-48. doi: 10.1016/j.clnu.2016.07.015

18. Nawa T, Kato J, Kawamoto H, Okada H, Yamamoto H, Kohno H, Endo H, Shiratori Y. Differences between right-and left-sided colon cancer in patient characteristics, cancer morphology and histology. Journal of gastroenterology and hepatology. 2008 Mar;23(3):418-23. doi: 10.1111/j.1440-1746.2007.04923.x

19. World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic: Report on a WHO Consultation. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2000. doi: 10.1017/s0021932003245508

20. Blackburn GL, Bistrian BR, Maini BS, Schlamm HT, Smith MF. Nutritional and metabolic assessment of the hospitalized patient. Journal of parenteral and enteral nutrition. 1977 Jan;1(1):11-21. doi:10.1177/014860717700100101

21. Pencina MJ, D'Agostino RB. Overall C as a measure of discrimination in survival analysis: model specific population value and confidence interval estimation. Statistics in medicine. 2004 Jul 15;23(13):2109-23. doi: 10.1002/sim.1802

22. Hosmer DW, Lemeshow S, Sturdivant RX. Introduction to the logistic regression model. Applied logistic regression. 2000 Sep;2:1-30. doi: 10.1002/0471722146

23. Guercio BJ, Zhang S, Venook AP, Ou FS, Niedzwiecki D, Lenz HJ, Innocenti F, Mullen BC, O'Neil BH, Shaw JE, Polite BN. Body Mass Index and Weight Loss in Metastatic Colorectal Cancer in CALGB (Alliance)/SWOG 80405. JNCI Cancer Spectrum. 2020 Mar 31. doi: 10.1093/jncics/pkaa024

24. Karin M, Bogut A, Hojsak I, Babić E, Volarić M, Bevanda M. Nutritional status and its effect on complications in patients with colorectal cancer. Wiener klinische Wochenschrift. 2020 Aug;132:431-7. doi: 10.1007/s00508-020-01671-4

25. Wang N, Khankari NK, Cai H, Li HL, Yang G, Gao YT, Xiang YB, Shu XO, Zheng W. Prediagnosis body mass index and waist–hip circumference ratio in association with colorectal cancer survival. International journal of cancer. 2017 Jan 15;140(2):292-301. doi: 10.1002/ijc.30459

26. Shahjehan F, Merchea A, Cochuyt JJ, Li Z, Colibaseanu DT, Kasi PM. Body mass index and long-term outcomes in patients with colorectal cancer. Frontiers in oncology. 2018 Dec 17;8:620. doi: 10.3389/fonc.2018.00620

27. Shachar SS, Williams GR. The obesity paradox in cancer—moving beyond BMI—response. Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers. 2017 Jun 1;26(6):981. doi: 10.1158/1055-9965

28. Caan BJ, Meyerhardt JA, Kroenke CH, Alexeeff S, Xiao J, Weltzien E, Feliciano EC, Castillo AL, Quesenberry CP, Kwan ML, Prado CM. Explaining the obesity paradox: the association between body composition and colorectal cancer survival (C-SCANS Study). Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers. 2017 Jul 1;26(7):1008-15. doi: 10.1158/1055-9965

29. Hopkins JJ, Reif RL, Bigam DL, Baracos VE, Eurich DT, Sawyer MB. The impact of muscle and adipose tissue on long-term survival in patients with stage I to III colorectal cancer.

Diseases of the Colon & Rectum. 2019 May 1;62(5):549-60. doi: 10.1097/DCR.0000000000001352

30. Jochum SB, Kistner M, Wood EH, Hoscheit M, Nowak L, Poirier J, Eberhardt JM, Saclarides TJ, Hayden DM. Is sarcopenia a better predictor of complications than body mass index? Sarcopenia and surgical outcomes in patients with rectal cancer. Colorectal Disease. 2019 Dec;21(12):1372-8. doi: 10.1111/codi.14751

31. Ligibel JA, Schmitz KH, Berger NA. Sarcopenia in aging, obesity, and cancer. Translational cancer research. 2020 Sep;9(9):5760. doi: 10.21037/tcr-2019-eaoc-05

32. Heymsfield SB, Gonzalez MC, Lu J, Jia G, Zheng J. Skeletal muscle mass and quality: evolution of modern measurement concepts in the context of sarcopenia. Proceedings of the Nutrition Society. 2015 Nov;74(4):355-66. doi:10.1017/S0029665115000129

33. Campbell PT, Newton CC, Dehal AN, Jacobs EJ, Patel AV, Gapstur SM. Impact of body mass index on survival after colorectal cancer diagnosis: the Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort. Journal of clinical oncology. 2012 Jan 1;30(1):42-52. doi: 10.1200/JCO.2011.38.0287

34. Van Zutphen M, Geelen A, Boshuizen HC, Winkels RM, Geijsen AJ, Wesselink E, Snellen M, Kok DE, de Wilt JH, van de Meeberg PC, Kouwenhoven EA. Pre-to-post diagnosis weight trajectories in colorectal cancer patients with non-metastatic disease. Supportive Care in Cancer. 2019 Apr;27(4):1541-9. doi: 10.1007/s00520-018-4560-z

35. Vergidis J, Gresham G, Lim HJ, Renouf DJ, Kennecke HF, Ruan JY, Chang JT, Cheung WY. Impact of weight changes after the diagnosis of stage III colon cancer on survival outcomes. Clinical colorectal cancer. 2016 Mar 1;15(1):16-23. doi: 10.1016/j.clcc.2015.07.002

36. Gannavarapu BS, Lau SK, Carter K, Cannon NA, Gao A, Ahn C, Meyer JJ, Sher DJ, Jatoi A, Infante R, Iyengar P. Prevalence and survival impact of pretreatment cancer-associated weight loss: A tool for guiding early palliative care. Journal of oncology practice. 2018 Apr;14(4):e238-50. doi: 10.1200/JOP. 2017.025221

37. Lin J, Peng J, Qdaisat A, Li L, Chen G, Lu Z, Wu X, Gao Y, Zeng Z, Ding P, Pan Z. Severe weight loss during preoperative chemoradiotherapy compromises survival outcome for patients with locally advanced rectal cancer. Journal of cancer research and clinical oncology. 2016 Dec 1;142(12):2551-60. doi: 10.1007/s00432-016-2225-1

38. Meyerhardt JA, Kroenke CH, Prado CM, Kwan ML, Castillo A, Weltzien E, Feliciano EM, Xiao J, Caan BJ. Association of weight change after colorectal cancer diagnosis and outcomes in the Kaiser Permanente Northern California Population. 2017: 30-37. doi:10.1158/1055-9965

39. Dolan RD, Daly L, Sim WM, Fallon M, Ryan A, McMillan DC, Laird BJ. Comparison of the prognostic value of ECOG-PS, mGPS and BMI/WL: Implications for a clinically important framework in the assessment and treatment of advanced cancer. Clinical Nutrition. 2020 Sep 1;39(9):2889-95. doi: 10.1016/j.clnu.2019.12.024

40. Dolan RD, Daly LE, Simmons CP, Ryan AM, Sim WM, Fallon M, Power DG, Wilcock A, Maddocks M, Bennett MI, Usborne C. The Relationship between ECOG-PS, mGPS, BMI/WL Grade and Body Composition and Physical Function in Patients with Advanced Cancer. Cancers. 2020 May;12(5):1187. doi: 10.3390/cancers12051187

41. Daly L, Dolan R, Power D, Ní Bhuachalla É, Sim W, Fallon M, Cushen S, Simmons C, McMillan DC, Laird BJ, Ryan A. The relationship between the BMI-adjusted weight loss grading system and quality of life in patients with incurable cancer. Journal of cachexia, sarcopenia and muscle. 2020 Feb;11(1):160-8. doi: 10.1002/jcsm.12499

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Reforçando as recomendações das diretrizes nacionais e internacionais, é de suma importância o conhecimento integral do paciente oncológico. Com isso, a avaliação nutricional é um fator fundamental para uma melhor assistência, qualidade de vida e sobrevida, tendo que ser parte integrante do cuidado ao paciente com CCR. A avaliação nutricional deve contemplar todo o curso da doença, desde o diagnóstico até os cuidados paliativos exclusivos. Neste contexto, a utilização de ferramentas de avaliação nutricional de fácil aplicabilidade, de baixo custo, de fácil acesso na prática clínica e que seja prognóstica contribui para uma melhor tomada de decisão da equipe multidisciplinar, além de fornecer subsídios para o planejamento da assistência nutricional individualizada. Neste sentido, é de suma importância que seja realizado um fluxo, onde todos os pacientes no pré-cirúrgicos sejam triados e avaliados nutricionalmente, sendo um protocolo institucional.

Ambos os estudos são pioneiros para o CCR. Dessa forma, mais estudos são necessários para confirmar os achados. O primeiro manuscrito demonstrou que o CCR em estágio avançado e a inflamação sistêmica foram fatores associados ao encaminhamento dos pacientes para a UCP. Embora já estabelecido como um preditor de piores desfechos clínicos, a evolução da doença por si só não é motivo suficiente para a tomada de decisão precoce de encaminhamento para cuidados paliativos exclusivos. No entanto, dada a facilidade de determinar a RNL a partir de exames de sangue de rotina sem nenhum custo adicional, este indicador pode produzir avanços clínicos na identificação de pacientes com CCR e pode ser usado pela equipe multidisciplinar para auxiliar na identificação de pacientes que necessitem de cuidados paliativos exclusivos.

O segundo manuscrito demonstrou que um pior estado nutricional, de acordo com a PP e IMC/%PP, foi um preditor independente de SG em pacientes com CCR na fase pré-operatória. Além disso, ambas as avaliações nutricionais mostraram boa discriminação e valor preditivo. Esses achados auxiliam no entendimento das características clínicas dos pacientes pré-operatórios com CCR e podem contribuir para a implementação de futuros protocolos. Dada a forte associação entre estado nutricional e óbito, a avaliação nutricional deve ser rotineiramente incluída na avaliação preliminar de pacientes com CCR,, propiciando melhores prognósticos aos pacientes assistidos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHRENDT, S.A.; CHOW, J.T.; YANG, S.C.; WU, L.; ZHANG, M.J.; JEN, J.; SIDRANSKY, D. Alcohol consumption and cigarette smoking increase the frequency of p53 mutations in non-small cell lung cancer. **Cancer Research**, v. 60, n. 12, p. 3155–3159, Jun. 2000.

ALBANO, J.D.; WARD, E.; JEMAL, A.; ANDERSON, R.; COKKINIDES, V.E.; MURRAY, T.; HENLEY, J.; LIFF, J.; THUN, M.J. Cancer mortality in the United States by education level and race. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 99, p. 1384–1394, Sep. 2007.

AMERICAN CANCER SOCIETY (ACS). Cancer Facts & Figures 2020. **Atlanta**, Ga: American Cancer Society; 2020.

AMIN, M.B.; GREENE, F.L.; EDGE, S.B.; COMPTON, C.C.; GERSHENWALD, J.E.; BROOKLAND, R.K.; MEYER, L.; GRESS, D.M.; BYRD, D.R.; WINCHESTER, D.P. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 67, n. 2, p. 93–99, Dec. 2017.

ARENDS, J.; BACHMANN, P.; BARACOS, V.; BARTHELEMY, N.; BERTZ, H.; BOZZETTI, F.; FEARON, K.; HÜTTERER, E.; ISENRING, E.; KAASA, S.; KRZNARIC, Z.; LAIRD, B.;LARSSON, M.; LAVIANO, A.; MÜHLEBACH, S.; MUSCARITOLI, M.; OLDERVOLL, L.; RAVASCO, P.; SOLHEIM, T.; STRASSER, F.; DE VAN DER SCHUEREN, M.; PREISER, J.C. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. **Clinical Nutrition**, Feb. 2017.

ARNOLD, M.; SIERRA, M.S.; LAVERSANNE, M.; SOERJOMATARAM, I.; JEMAL, A.; BRAY, F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. **Gut**, v. 66, n. 4, p. 683–691, Apr. 2017.

ARVELO, F.; SOJO, F.; COTTE, C. Biology of colorectal cancer. **Cancer Journal,** v. 9, n. 9, p. 520, Apr. 2015.

ASTLER, V.B.; COLLER, F.A.The prognostic significance of direct extension of carcinoma of the colon and rectum. **Annals Surgery,** v. 139, p. 846-852, Jun. 1954.

AZAB, B.; SHAH, N.; RADBEL, J.; TAN, P.; BHATT, V.; VONFROLIO, S.; HABESHY, A.; PICON, A.; BLOOM, S. Pretreatment neutrophil/lymphocyte ratio is superior to platelet/lymphocyte ratio as a predictor of long-term mortality in breast cancer patients. **Medical Oncology**, v. 30, n. 1, Jan, 2013.

BAKITAS, M.A.; TOSTESON, T.D.; LI, Z.; LYONS, K.D.; HULL, J.G.; LI, Z.; DIONNE-ODOM, J.N.; FROST, J.; DRAGNEV, K.H.; HEGEL, M.T.; AZUERO, A.; AHLES, T.A. Early versus delayed initiation of concurrent palliative oncology care: patient outcomes in the ENABLE III randomized controlled trial. **Journal of Clinical Oncology**, v. 33, n. 13, p. 1438–1445, Mar. 2015.

BERGEROT, P. G.; FREITAS, M. J. C. de. Mapeamento dos diversos tipos de neoplasia analisados no serviço de patologia do Hospital Regional da Asa Norte, Distrito Federal, Brasil. **Brasília Médica,** v. 50, n. 2, p. 99-104, Nov. 2013.

BLACKBURN, G.L.; BISTRIAN, B.R.; MAINI, B.S.; SCHLAMM, H.T.; SMITH, M.F. Nutritional and metabolic assessment of the hospitalized patient. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition,** v. 1977, n. 1, p. 11-32, Jan. 1977.

BLANCO, G. D.V.; PAOLUZI, O.A.; SILERI, P.; ROSSI,P.; SICA, G.; PALLONE, F. Familial colorectal cancer screening: When and what to do? **World of Journal Gastroenterology**, v. 21, p. 7944–7953, Jul. 2015.

BOING, FA.; VARGAS, S.A.L;. BOING, A.C. A carga das neoplasias no Brasil: mortalidade e morbidade hospitalar entre 2002-2004. **Rev Assoc Méd Bras**. 2007;53(4):317-22.

BOPANNA, S.; ANANTHAKRISHNAN, A.N.; KEDIA, S.; YAJNIK, V.; AHUJA, V. Risk of colorectal cancer in Asian patients with ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. **TheLancet Gastroenterology Hepatology**, v. 2, n. 4, p. 269-276, Apr. 2017.

BOSMAN, F.; CARNEIRO, F.; HRUBAN, R.H.; THEISE, N.D. WHO Classification of tumours: the digestive system. Lyon: International agency for research on cancer press,v.3, Jan. 2010.

BOZZETTI, F. Nutritional support of the oncology patient. **Critical reviews in oncology/hematology** vol. 87,2 (2013): 172-200.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Tipos de câncer. Câncer de intestino**, Rio de Janeiro: INCA, Jul. 2019. Disponível em: https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-intestino. Acesso em: 23/10/2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Estimativa 2020: Incidência de câncer no Brasil**, Coordenação de Prevenção e Vigilância. Rio de Janeiro: INCA, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer**, organização Telma de Almeida Souza. –6. ed. revista atual – Rio de Janeiro: Inca, 2020.

BRAY, F.; FERLAY, J.; SOERJOMATARAM, I.; SIEGEL, R.L.; TORRE, L.A.; JEMAL, A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: a Cancer Journal for Clinicians**, v. 68, n. 6, p. 394–424, Nov. 2018.

CANAVAN, C.; ABRAMS, K. R.; MAYBERRY, J. Meta-analysis: Colorectal and small bowel cancer risk in patients with Crohn's disease. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, v. 23, n. 8, p. 1097–1104, Apr. 2006.

CHIN, A. C.; PARKOS, C. A. Pathobiology of neutrophil transepithelial migration: implications in mediating epithelial injury. **Annual Reviews of Pathology: Mechanisms of Disease**, v. 2, p. 111-43, Feb. 2007.

CHO, E.; SMITH-WARNER, S. A.; RITZ, J.; BRANDT, P. A.; COLDITZ, G. A.; FOLSOM, A. R.; FREUDENHEIM, J. L.; GIOVANNUCCI, E.; GOLDBOHM, R. A.; GRAHAM, S.; HOLMBERG, L.; KIM, D. H.; MALILA, N.; MILLER, A. B.; PIETINEN, P.; ROHAN, T. E.; SELLERS, T. A.; SPEIZER, F. E.; WILLETT, W. C.; WOLK, A.; HUNTER, D. J. Alcohol intake and colorectal cancer: a pooled analysis of 8 cohort studies. **Annals of Internal Medicine**, v. 140, n. 8, p. 603-613, Apr. 2004.

CHUA, W.; CHARLES, K.A.; BARACOS, V.E.; CLARKE, S.J.Neutrophil/lymphocyte ratio predicts chemotherapy outcomes in patients with advanced colorectal cancer. **British JournalofCancer**, v. 104, n. 8, p. 1288–1295, Apr. 2011.

CORONHA, A.L.; CAMILO, M.E.; RAVASCO, P. A importância da composição corporal no doente oncológico. Qualaevidência?**ActaMedica Portuguesa**, v. 24, p. 769-78, 2011.

CUNHA, M.S., WIEGERT, E.V.M.; CALIXTO-LIMA, L.; OLIVEIRA, L.C. Relationship of nutritional status and inflammation with survival in patients with advanced cancer in palliative care.**Nutrition**, v. 51-52, p. 98-103, Jul. 2018.

DATASUS. Sistema de Informações sobre Mortalidade - SIM Consolidação da base de dados de 2011. **Coordenação Geral de Informações e Análise Epidemiológica** -CGIAE, 2013, 2-12.http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/sim/Consolida_Sim_2011.pdf

DE WIT, M.; FIJNEMAN, R.J.; VERHEUL, H.M.; MEIJER, G.A.; JIMENEZ, C.R. Proteomics in colorectal cancer translational research: biomarker discovery for clinical applications.**ClinicalBiochemistry,**v. 46, p. 466–479, Apr. 2013.

DEWYS, W.D.; BEGG, C.; LAVIN, P.T.; BAND, P.R.; BENNETT, J.M.; BERTINO, J.R.; COHEN, M.H.; DOUGLASS, H.O. JR; ENGSTROM, P.F.; EZDINLI, E.Z.; HORTON, J.; JOHNSON, G.J.; MOERTEL, C.G.; OKEN, M.M.; PERLIA, C.; ROSENBAUM, C.; SILVERSTEIN, M.N.; SKEEL, R.T.; SPONZO, R.W.; TORMEY, D.C. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group.**The American Journal of Medicine**, v. 69, n. 4, p. 491-7, Oct. 1980.

DIMITRIOU, N.; FELEKOURAS, E.; KARAVOKYROS, I.; ALEXANDROU, A.; PIKOULIS, E.; GRINIATSOS, J. Neutrophils to lymphocytes ratio as a useful prognosticator for stage II colorectal cancer patients. **BMC Cancer**, v. 18, n. 1, p. 1-13, Dec. 2018.

DUKES, C.E.The classification of cancer of the rectum.**TheJournal of Pathology and Bacteriology,** p. 323–332, Aug. 1986.

EADEN, J. A.; ABRAMS, K. R.; MAYBERRY, J. F. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. **Gastrointestinal Research Unit**, v. 48, p. 526–535, Apr. 2001.

FEARON, E.R.; VOGELSTEIN, B.A genetic model for colorectal tumorigenesis.**Cell,** v.61, n. 5: p. 759–767, Jun. 1990.

FEDIRKO, V.; TRAMACERE, I.; BAGNARDI, V.; ROTA, M.; SCOTTI, L.; ISLAMI, F.; NEGRI, E.; STRAIF, K.; ROMIEU, I.; LA VECCHIA, C.; BOFFETTA, P.; JENAB, M. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose- response meta-analysis of published studies. **Annals of Oncology**, v. 22, n. 9, p. 1958- 1972, Sep. 2011.

FERLAY, J.; SOERJOMATARAM, I.; ERVIK M.; DIKSHIT, R.; ESER S.; MATHERS C.; REBELO, M.; PARKIN, D.M.; FORMAN, D.; BRA,Y F. GLOBOCAN 2012 GLOBOCAN 2012 cancer incidence and mortality worldwide: IARC cancerbase. **International Agency for Research on Cancer,** v. 1, n. 11, Lyon, France, 2013.

FLINT, T. R.; JANOWITZ, T.; CONNELL, C. M.; ROBERTS, E. W.; DENTON, A. E.; COLL, A. P.; JODRELL, D. I.; FEARON, D. T. Tumor-Induced IL-6 Reprograms Host Metabolism to Suppress Anti-tumor Immunity. **CellMetabolism**, v. 24, n. 5, p. 672-684, Nov. 2016.

FONSECA, L.M.; QUITES, L.V.; CABRAL, M.; SILVA, R.G.; LUZ FILHO, M.M.P. Câncer colorretal– resultados da avaliação patológica padronizada de 521 casos operados no Hospital das Clínicas da UFMG. **Revista Brasileira de Coloproctologia,** v.31, n.1, Rio de Janeiro, Mar. 2011.

FUCHS, C. S.; GIOVANNUCCI, E. L.; COLDITZ, G. A.; HUNTER, D. J.; SPEIZER, F. E.; WILLETT, W. C. A Prospective Study of Family History and the Risk of Colorectal Cancer.**New England Journal of Medicine**, v. 331, n. 25, p. 1669-1674, Dec. 1994.

GLIMELIUS, B.; TIRET, E.; CERVANTES, A.; ARNOLD, D. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up: Annals of oncology. **Official journal of the European Society for Medical Oncology**, v. 81-86, May. 2013

GLYNNE-JONES, R.; WYRWICZ, L.; TIRET, E.; BROWN, G.; RÖDEL, C.; CERVANTES, A.; ARNOLD, D. ESMO Guidelines Committee. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. **AnnalsofOncology**, v. 28, n. 4, p. 22-40, May. 2017.

GONZALEZ, M.C.; BORGES, L.R.; SILVEIRA, D.H.; Validação da versão em Português da Avaliação Subjetiva Global Produzida pelo Paciente. **Revista Brasileira de Nutrição Clínica,** v.25, n. 2; p. 102-8, May, 2010.

GRAPSA, D.; SYRIGOS, K.; SAIF, M.W. Bevacizumab in combination with fluoropyrimidine-irinotecan- or fluoropyrimidine-oxaliplatin-based chemotherapy for first-line and maintenance treatment of metastatic colorectal cancer. **Expert Rev Anticancer Ther**. 2015;15(11):1267–1281. doi:10.1586/14737140.2015.1102063.

GUO, Y.H.; SUN, H.F.; ZHANG, Y.B.; LIAO, Z.J.; ZHAO, L.; CUI, J.; et al. The clinical use of the platelet/lymphocyte ratio and lymphocyte/monocyte ratio as prognostic predictors in colorectal cancer: a meta-analysis. **Oncotarget**. 2017;8(12):20011–20024.

GUPTA, D.; LIS, C.G. Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: a systematic review of the epidemiological literature. **Nutrition Journal,** v. 9, n. 69, p. 2-16, Dec. 2010.

HAMILTON, S.R.; AALTONEN, L.A. Pathology and genetics of tumours of the digestive.WHO classification of tumours.**International Agency Research on Cancer Press,** v. 2, Nov. 2000.

HANSEN, R.D.; ALBIERI, V.; TJONNELAND, A.; OVERVAD, K.; ANDERSEN, K.K.; RAASCHOU-NIELSEN, O. Effects of smoking and antioxidant micronutrients on risk of colorectal cancer. **Clinical Gastroenterology and Hepatology,** v. 11, n. 4, e. 3, p. 406-415, 2013.

HARAM, A.; BOLAND, M. R.; KELLY, M. E.; BOLGER, J. C.; WALDRON, R. M.; KERIN, M. J. The prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in colorectal cancer: A systematic review. **Journal Surgical Oncology**, v. 115, n. 4, p. 470-479, Mar. 2017.

HILL, M.J.; MORSON, B.C.; BUSSEY, H.J.A etiology of adenoma-carcinoma sequence in large bowel.**TheLancet**, v. 1, n. 8058, p. 245–7, Feb. 1978.

HOWLADER, N.; NOONE, AM.; KRAPCHO, M.; et al (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2016, **National Cancer Institute**, Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/, based on November 2018 SEER data submission, posted to the SEER website, April 2019.

HUANG, X. Z.; CHEN, W. J.; ZHANG, X.; WU, C. C.; ZHANG, C. Y.; SUN, S. S.; WU, J. An Elevated Platelet-to-Lymphocyte Ratio Predicts Poor Prognosis and Clinicopathological Characteristics in Patients with Colorectal Cancer: A Meta-Analysis. **Disease Markers**, Apr. 2017.

HUI, D.; KIM, S.H.; KWON, J.H.; TANCO, K.C.; ZHANG, T.; KANG, J.H.; RHONDALI, W.; CHISHOLM, G.; BRUERA, E. Access to palliative care among patients treated at a comprehensive cancer center. **The Oncologist**, p. 1574 –1580, Dec. 2012.

HUXLEY, R. R.; ANSARY-MOGHADDAM, A.; CLIFTON, P.; CZERNICHOW, S.; PARR, C. L.; WOODWARD, M. The impact of dietary and lifestyle risk factors on risk of colorectal cancer: a quantitative overview of the epidemiological evidence. **International Journal of Cancer**, v. 125, n. 1, p. 171-180, Jul. 2009.

JAGER-WITTENAAR, H.; OTTERY, F.D. Assessing nutritional status in cancer: role of the patient-generated subjective global assessment.**Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v. 20, n. 5: p. 322-329, Sep. 2017.

JESS, T.; RUNGOE, C.; PEYRIN-BIROULET, L. Risk of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a meta-analysis of population-based cohort studies. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 10, n. 6, p. 639-645, Jun. 2012

JIANG, Y.; BEN, Q.; SHEN, H.; LU, W.; ZHANG, Y.; ZHU, J. Diabetes mellitus and incidence and mortality of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. **European Journal of Epidemiology**, v. 26, n. 11, p. 863-876, Nov. 2011.

JOHNS, L. E.; HOULSTON, R. S. A systematic review and meta analysis of familial colorectal cancer risk. **The American Journal of Gastroenterology**, v. 96, n. 10, p. 2992–3003, Oct. 2001.

KELLEY, A.S.; MORRISON, R.S. Palliative Care for the Seriously Ill. **TheNew England Journal of Medicine**, p. 747-755, Aug. 2015.

KIM, S.E.; PAIK, H.Y.; YOON, H.; LEE, J.E.; KIM, N.; SUNG M.K. Sex- and gender-specific disparities in colorectal cancer risk. **World J Gastroenterol,** v. 21 n. 17, Mai. 2015.

KOCARNIK JM, HUA X, HARDIKAR S, ROBINSON J, LINDOR NM, et al. Long-term weight loss after colorectal cancer diagnosis is associated with lower survival: the Colon Cancer Family Registry. **Cancer**. v. 123, n 23, p. 4701–4708, Dec. 2017.

LABIANCA, R.; NORDLINGER, B.; BERETTA, G. D.; MOSCONI, S.; MANDALA, M.; CERVANTES, A.; ARNOLD, D. Early colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up: Annals of oncology. **Official journal of the European Society for Medical Oncology/ ESMO**, v. 24, n. 6, p. 64-72, Oct. 2013.

LEVY, M.H.; BACK, A.; BENEDETTI, C.; BILLINGS, J.A.; BLOCK, S.; BOSTON, B.; BRUERA, E.; DY, S.; EBERLE, C.; FOLEY, K.M.; KARVER, S.B.; KNIGHT, S.J.; MISRA, S.; RITCHIE, C.S.; SPIEGEL, D. SUTTON, L.; URBA, S.; VON ROENN, J.H.; WEINSTEIN, SM. NCCN clinical practice guidelines in oncology. **National Comprehensive Cancer Network**, v. 7, p. 436-73, Abr. 2009.Disponível em: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/palliative.pdf. Acesso em: 31/01/2021.

LI, H.; ZHAO, Y.; ZHENG, F. Prognostic significance of elevated preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio for patients with colorectal cancer undergoing curative surgery: A meta-analysis**. Medicine (Baltimore)**, v. 98, n. 3, e. 14126, p. 1-10, Jan. 2019.

LIGIBEL, J.A.; SCHMITZ, K.H.; BERGER, N.A. Sarcopenia in aging, obesity, and cancer. **Translational cancer research**. 2020 Sep;9(9):5760.

LU, X.; GUO, W.; XU, W.; ZHANG, X.; SHI, Z.; ZHENG, L.; ZHAO, W. Prognostic value of the Glasgow prognostic score in colorectal cancer: a meta-analysis of 9,839 patients. **Cancer Management and Research**, v. 11, p. 229–249, Dec. 2018.

MA, Y.; YANG, Y.; WANG, F.; ZHANG, P.; SHI, C.; ZOU, Y.; QIN, H. Obesity and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies. **Plos One**, v. 8, n. 1, Jan. 2013.

MÁRMOL, I.; SÁNCHEZ-DE-DIEGO,, C.; DIESTE, A. P.; CERRADA, E.; YOLDI, M. J. R. Colorectal carcinoma: A general overview and future perspectives in colorectal cancer. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 18, n. 1, Jan. 2017.

MARSHALL, S. Protein-energy malnutrition in the rehabilitation setting: Evidence to improve identification. **Maturitas.** vol. 86 (2016): 77-85. doi:10.1016/j.maturitas.2016.01.014

MARTIN, L.; SENESSE P.; GIOULBASANIS I.; ANTOUN S.; BOZZETTI F.; DEANS C.; STRASSER F.; THORESEN L.; JAGOE R.T.; CHASEN M.; LUNDHOLM K.; BOSAEUS I.; FEARON K.H.; BARACOS V.E. Diagnostic criteria for the classification of cancer-associated weight loss. **Journal of Clinical Oncology**, v. 33, n. 1, p. 90–99, Jan. 2015.

MCARDLE, C.S.; HOLE, D.J. Outcome following surgery for colorectal cancer: analysis by hospital after adjustment for case-mix and deprivation. **Br J Cancer**. 2002;86(3):331–335. doi:10.1038/sj.bjc.6600120.

MCMILLAN, D. C.; The systemic inflammation-based Glasgow Prognostic Score: a decade of experience in patients with cancer. **Cancer Treatment Reviews**, v. 39, n. 5, p. 534-540, Aug. 2013.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Sistema Universidade Aberta do SUS 2017 da Comissão Permanente de Cuidados Paliativos da Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia. **Vamos falar de Cuidados Paliativos**, 2014.

MOHRI, Y.; INOUE, Y.; TANAKA K.; HIRO, J.; UCHIDA, K.; KUSUNOKI M. Prognostic nutritional index predicts postoperative outcome in colorectal cancer. Available from <https://doi.org/10.1007/s00268-013-2156-9> PMID: 23884382. **World Journal Surgery,** v. 37, n. 11, p. 2688–2692, Nov. 2013.

MOSKAL, A.; NORAT, T.; FERRARI, P.; RIBOLI, E. Alcohol intake and colorectal cancer risk: a dose–response meta-analysis of published cohort studies. **International Journal of Cancer**, v. 120, n. 3, p. 664-671, Nov. 2007.

National Cancer Institute:Genetics of Colorectal Cancer (PDQ®)–Health Professional Version. Disponível em: http://www.cancer.gov/types/colorectal/hp/colorectal- genetics-pdq. Acesso Em: 23/10/2019.

NAWA, T.; KATO J.; KAWAMOTO, H.; OKADA, H.; YAMAMOTO, H.; KOHNO, H.; ENDO, H.; SHIRATORI, Y. Differences between right- and left-sided colon cancer in patient characteristics, cancer morphology and histology. **Journal Gastroenterology and Hepatology**, v. 23, n. 3: p. 418-23, Mar. 2008.

NCCN - COLON CANCER.**NCCN Guidelines**, p. 1–83, Jan. 2018.

O'BRIEN, M.J.; WINAWER, S.J.; ZAUBER, A.G.; GOTTLIEB, L.S.; STERNBERG, S.S.; DIAZ, B.; DICKERSIN, G.R.; EWING, S.; GELLER, S.; KASIMIAN, D.; KOMOROWSKI R.; SZPORN

A. The National Polyp Study: patient and polyp characteristics associated with high-grade dysplasia in colorectal adenomas. **Gastroenterology**, v. 98, n. 2: p. 371–379,Fev. 1990.

OGINO, S.; FUCHS, C. S.; GIOVANNUCCI, E. How many molecular subtypes? Implications of the unique tumor principle in personalized medicine. **Expert Review of Molecular Diagnostic**, v. 12, n. 6, p. 621-628, Jul. 2012.

OLIPHANT, R.; NICHOLSON, G.A.; HORGAN, P.G.; MOLLOY, R.G.; MCMILLAN, D.C.; et al. Contribution of surgical specialization to improved colorectal cancer survival. **Br J Surg**. 2013;100(10):1388–1395. doi:10.1002/bjs.9227.

OLIVEIRA, MAX MOURA DE; LATORRE, MARIA R.D.O.; TANAKA; LUANA F.; ROSSI; BENEDITO M.; CURADO, MARIA P. Disparidades na mortalidade de câncer colorretal nos estados brasileiros. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 21, n. 0, Aug. 2018.

ONODERA, T.; GOSEKI, N.; KOSAKI, G. Prognostic Nutritional index in gastrointestinal surgery of malnourished cancer patients. **Nihon Geka Gakkai Zasshi,** v. 85, n. 9: p. 1001–1005, Sep. 1984.

RASKOV, H.; POMMERGAARD, H.C.; BURCHARTH, J.; ROSENBERG, J. Colorectal carcinogenesis-update and perspectives.**World Journal of Gastroenterology**, v. 20, n. 48, p. 18151–18164, Dec. 2014.

REYES MORENO, J.; GINARD VICENS, D.; VANRELL, M.; MARIÑÓ, Z.; GARAU, I.; LLOMPART, A.; OBRADOR ADROVER, A. Impact of a registry on survival in familial adenomatous polyposis. **Medicine Clinical (Barcelona)**, v. 129, n. 2: p. 51-2, Jun. 2007.

ROBBINS, A.S.; SIEGEL, R.L.; JEMAL, A. Racial disparities in stage-specific colorectal cancer mortality rates from 1985 to 2008.**Journal Clinical Oncology**, v.30, p. 401–405, Feb. 2012.

ROELAND, E.J.; MA, J.D.; NELSON, S.H.; SEIBERT, T.; HEAVEY, S.; REVTA C. Weight loss versus muscle loss: re-evaluating inclusion criteria for future cancer cachexia interventional trials. **Support Care Cancer**, v. 25, n. 2, p. 365-69, Feb. 2017.

RONTO, R., WU, J.H., SINGH, G.M. The global nutrition transition: trends, disease burdens and policy interventions. **Public Health Nutr**, v. 21, p. 2267-2270, Aug. 2018.

ROOS, V.H.; MANGAS-SANJUAN, C.; RODRIGUEZ-GIRONDO, M.; PRADO, L.M.; STEYERBERG, E.W.; BOSSUYT. P.M.M.; DEKKER, E.; JOVER, R.; VAN LEERDAM, M.E. Effects of family history on relative and absolute risks for colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. **JournalClinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 0, Sep. 2019.

ROSSI, M.; ANWAR, M.J.; USMAN, A.; KESHAVARZIAN, A.; BISHEHSARI, F. Colorectal cancer and alcohol consumption—populations to molecules. Cancers (Basel). **Cancers**, USA: Chicago, v. 10, n. 38, p. 2-17, Jan. 2018.

SANTOS, J.R.; JÚLIO CÉSAR, M. Anal canal andcolorectalcancer: currentfeatures: v - rectalcancer - surgical management. **Revista Brasileira de Coloproctologia**, v. 29, n.1, p.106-119, Mar. 2009.

SCHENKER, Y.; CROWLEY-MATOKA, M.; DOHAN, D.; RABOW, M.W.; SMITH, C.B.;

WHITE, D.B.; CHU, E.; TIVER, G.AS.; EINHORN, S.; ARNOLD, R.M. Oncologist Factors That Influence Referrals to Subspecialty Palliative Care Clinics. **Journal of Oncology Practice**, v. 10, n. 2, p. 37–44, Mar. 2014.

SCHMOLL, H. J.; VAN CUTSEM, E.; STEIN, A.; VALENTINI, V.; GLIMELIUS, B.; HAUSTERMANS, K.; NORDLINGER, B.; VAN DE VELDE, C. J.; BALMANA, J.; REGULA, J.; NAGTEGAAL, I. D.; BEETS-TAN, R. G.; ARNOLD, D.; CIARDIELLO, F.; HOFF, P.; KERR, D.; KÖHNE, C. H.; LABIANCA, R.; PRICE, T.; SCHEITHAUER, W.; SOBRERO, A.; TABERNERO, J.; ADERKA, D.; BARROSO, S.; BODOKY, G.; DOUILLARD, J. Y.; EL GHAZALY, H.; GALLARDO, J.; GARIN, A.; GLYNNE-JONES, R.; JORDAN, K.; MESHCHERYAKOV, A.; PAPAMICHAIL, D.; PFEIFFER, P.; SOUGLAKOS, I.; TURHAL, S.; CERVANTES, A. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. a personalized approach to clinical decision making. **Annals Oncology**, v. 23, n. 10, p. 2479-2516, Oct. 2012.

SCHRIJVERS, D.; CHERNY, N.I. ESMO Guidelines Working Group. ESMO Clinical Practice Guidelines on palliative care: advanced care planning. **Annals Oncology**, 2014.

SEGURA, P. P.; FOMBELLA, J. P. B.; LORENZO, B. P.; MARTÍN, M. R.; LÓPEZ, P. G. SEOM guide to primary and secondary prevention of cancer: 2014. **Clinical and Translational Oncology**, v. 16, n. 12, p. 1072–1078, Dec. 2014.

SILVA, T.H.; PERES, W.A.F.; ROSA, K.S.D.C.; SCHILITHZ, A.O.C.; DE OLIVEIRA, L.C.; MURAD, L.B. Advanced stage of disease and systemic inflammation as factors associated with referral of patients with colorectal cancer to a palliative care unit. **Am J Hosp Palliat Care**. 2020 Feb 7.

SILVA, T.H.; SCHILITHZ, A.O.C.; PERES, W.A.F.; MURAD, L.B. Neutrophil-lymphocyte ratio and nutritional status are clinically useful in predicting prognosis in colorectal cancer patients. **Nutr Cancer.** 2019 Oct 30

SMITH, L.K.; POPE, C.; BOTHA, J.L. Patients' help-seeking experiences and delay in cancer presentation: A qualitative synthesis. **The Lancet**, v. 366, n. 9488, p. 825–831, Sep. 2005.

SMITH, T.J.; TEMIN, S.; ALESI, E.R.; ABERNETHY, A.P.; BALBONI, T.A.; BASCH, E.M.; FERRELL, B.R.; LOSCALZO, M.; MEIER, D.E.; PAICE, J.A.; PEPPERCORN, J.M.; SOMERFIELD, M.; STOVALL, E.; VON ROENN, J.H. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: the integration of palliative care into standard oncology care. **Journal Clinical Oncology**. n. 8, p. 880-887, Mar. 2012

STEWART, B.W.; WILD, C.P. World Cancer Report 2014. Lyon: **International Agency for Research on Cancer/World Health Organization**, 2014. Disponível em: http://publications.iarc.fr/Non-Series-Publications/World-Cancer-Reports/World-Cancer-Report-2014. Acesso Em: 25/10/2019.

TAN, D.; FU, Y.; TONG, W.; LI, F. Prognostic significance of lymphocyte to monocyte ratio in colorectal cancer: A meta-analysis. **International Journal Surgery**, v. 55, p 128–138, Jul. 2018.

THORESEN, L.; FRYKHOLM, G.; LYDERSEN, S.; ULVELAND, H.; BARACOS, V.; PRADO, C.M.M. et al. Nutritional status, cachexia and survival in patients with advanced colorectal carcinoma. Different assessment criteria for nutritional status provide unequal results. **Clinical Nutrition**, v. 32, p. 65-72, Oct. 2013.

TISDALE, M.J. Cancer cachexia. **Current Opinion in Gastroenterology**, v. 26, n. 2, p. 146-51, Mar. 2010.

TISDALE, M.J. Mechanisms of cancer cachexia. **Physiological Reviews**, v. 89, n. 2; p. 381-410, Apr. 2009.

VAGNILDHAUG, O.M.; BLUM D.; WILCOCK, A.; FAYERS, P.; STRASSER, F.; et al. The applicability of a weight loss grading system in cancer cachexia: a longitudinal analysis. **Journal of Cachexia, Sarcopenia, and Muscle**, v. 8, n. 5, p. 789-797, Jun. 2017.

VAJDIC, C.M.; MACINNIS, R.; CANFELL, K.; HULL, P.; ARRIAGA, M.E.; HIRANI, V.;CUMMING, R.G.; MITCHELL, P.; BYLES J.E.; GILES, G.G.; et al. The future colorectal cancer burden attributable to modifiable behaviors: a pooled cohort study. **JNCI Cancer Spectrum**, v. 2, n. 3, p. 28-33, Aug. 2018.

VAN, CUTSEM, E.; CERVANTES, A.; NORDLINGER, B.; ARNOLD, D Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up: Annals of oncology**. Official Journal of the European Society for Medical Oncology/ ESMO**, v. 25, n. 3, p. 1-9, Sep. 2014.

WASHINGTON, M.K.; BERLIN, J.; BRANTON, P.; BURGART, L.J.; CARTER, D.K.; FITZGIBBONS, P.L.; HALLING, K.; FRANKEL W.; JESSUP, J.; KAKAR S.; MINSKY B.; NAKHLEH R.; COMPTON C.C.; MEMBERS OF THE CANCER COMMITTEE; COLLEGE OF AMERICAN PATHOLOGISTS. Protocol for the examination of specimens from patients with primary carcinoma of the colon and rectum. **Archives Pathology Laboratory Medicine**. v, 133,n. 10, p. 1539-51, Oct. 2009.

WENTLANDT, K.; KRZYZANOWSKA, M.K.; SWAMI, N.; RODIN, G.M.; LE, L.W.; ZIMMERMANN, C. Referral practices of oncologists to specialized palliative care. **Journal of Clinical Oncology**, v. 30, n. 35, Dec. 2012.

WHO. World Health Organization (Switzerland). **Obesity - Presenting and managing the global epidemic: report of a WHO consultation**. Geneva, 1998.

WHO. World Health Organization. **Palliative Care,** 2018. Disponível em: https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/palliative-care. Acesso Em: 11/10/2019.

WHO. World Health Organization: WHO. 2012. Disponível em: https://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2012/en/. Acesso em: 11/10/2018.

WHO. World Health Organization. **Global atlas of palliative care at the end of life.**2014.Disponível em: http://www.who.int/cancer/publications/palliative-care-atlas/en/. Acessoem: 21/09/2019.

WHO. World Health Organization. **Media center**.Cancer, n 297, p. 1–7, Fev. 2017.

WIEGERT, E.V.M.; ALENCASTRO I.M. Alterações metabólicas do câncer e déficit corporal: reserva de gordura, estado de fluidos e estado dos músculos. In: inquérito brasileiro de nutrição oncológica. **Ministério da Saúde.** Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Rio de Janeiro: INCA, 2013.

WOO, H. D.; KIM, K.; KIM, J. Association between preoperative C-reactive protein level and colorectal cancer survival: a meta-analysis. **Cancer Causes Control**, v. 26, n. 11, p. 1661–1670, Nov. 2015.

YAMAGISHI, H.; KURODA, H.; IMAI, Y.; HIRAISHI, H. Molecular pathogenesis of sporadic colorectal cancers. **Chinese Journal of Cancer**, v.35, n. 4, Jan. 2016.

ANEXO 1

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA – INCA

Pesquisa: Relação entre estado nutricional, marcadores inflamatórios, desfechos clínicos e sobrevida em pacientes com câncer colorretal.

Formulário para coleta de dados

Código: |___|___|___|Iniciais do paciente: _____

Sexo: (01) F (02) M Data de nascimento: _____/_____/_____ Idade: _____

Nível de escolaridade:(03) Analfabeto (04) Fundamental incompleto (05) Fundamental completo

(06) Médio incompleto (07) Médio completo (08) Superior incompleto

(09) Superior completo (10) Pós-graduação incompleto (11) Pós-graduação completo (12) Não declarada

Renda familiar mensal:(13) Sem rendimento (14) Sem declaração (15) Até 1 salário mínimo

(16) Mais de 1 até 2 salários mínimos (17) Mais de 2 até 3 salários mínimos

(18) Mais de 3 até 5 salários mínimos (19) Mais de 5 até 10 salários mínimos

(20) Mais de 10 até 20 salários mínimos (21) Mais de 20 salários mínimos

Localização do tumor: (153) Reto (154) Cólon (155) Junção Reto Sigmoide (156) Sigmoide (157) Ceco (158) Canal anal (159) Cólon transverso (160) Cólon descendente (161) Cólon ascendente (162) Flexora esplênica (163) Flexora hepática (164) Lesão invasiva do reto anus canal anal (165) Anus (166) Apêndice (167) Zona cloacogêncica (168) Lesão invasiva de cólon (169) Anus e canal anal

Comorbidade: (170) Não (171) Sim

Se sim, qual: (172) HAS (173) DM (174) HAS/DM (175) Outros_____

Data do diagnóstico (=data do histopatológico): _____/____/_____

Data do início do tratamento (=data da cirurgia e/ou QT e/ou RXT): _____/____/_____

Etnia: (22) Branco (27) Negro (28) Pardo (29) Indigina

Tratamento: (22) RXT neo (23) Cirurgia (24) RXT adj (25) QT adj (26) QT+RXT adj 27) RXT exclusiva (28) QT exclusiva (29) RXT+QT exclusiva (sem cirurgia) (183) RXT Neo e QT adj

Tempo de internação:(176) até 6 dias (177) > 6 dias

Etilismo: (30) Não (31) Sim (32) Ex-etilista

Se sim, qual bebida: (33) cerveja (34) vinho (35) destilados (whisky, aguardente) (36) Não declarada

Qual quantidade: (37) < 1 dose/dia (38) De 1 a 3 doses/dia (39) > 3 doses/dia (40) Não declarada

Duração: (41) De 1 a 2 anos (42) De 2 a 3 anos (43) De 3 a 5 anos (44) De 5 a 10 anos

(45) De 10 a 20 anos (46) > 20 anos (47) Não declarada

Tabagismo: (48) Não (49) Sim

Se sim, o que: (50) Cigarro (51) Charuto (52) Cachimbo (53) Não declarado

Quantidade:(54) < 10 und/dia (55) 10 -30und/dia(56) >30 und/dia (57) Não declarada

Duração: (58) <10 anos (59) De 10-30 anos (60) > 30 anos (61) Não declarada

(62) Ex-tabagista Há quanto tempo parou: (63) 1 ano (64) 2-3 anos (65) 3-5 anos (66) >5 anos (67) Não declarada

Doença Residual:(68) NÃO (69) SIM Data: _____/_____/_____

Recidiva Pós-tratamento:(70) NÃO (71) SIM Se sim: (72) Recidiva locorregional (73) Recidiva metastática

Data recidiva: _____/____/____ Localização_:_____

Segundo primário:(74) NÃO (75) SIM Data: _____/_____/_____ Localização:_____

Óbito:(76) NÃO (77) SIM Data do óbito: _____/_____/_____

Tratamento paliativo:(80) NÃO (81) SIM Data: _____/_____/_____

Nível de diferenciação: (82) Bem diferenciado (83) Moderadamente diferenciado (84) Pouco diferenciado (85) Indiferenciado mucinoso

Tipo: (178) Adenocarcinoma (179) Carcinoma (180) Gist (181) Linfoma (182) Sarcoma

Possui Invasão tecidual: (86) NÃO (87) SIM

Possui invasão linfonodal: (88) NÃO (89) SIM

ASG PPP:(94) A (95) B (96) C Pontos: _____

Perda de Peso (%)*[1]: _____

(97) Sem perda/ganho (98) Significativo (99) Grave

Data___/___/___	Variáveis	Ao diagnóstico
	Idade (anos)	
	Peso (kg)	
	Altura (m)	
	IMC (kg/m^2)	
	Diagnóstico Nutricional	Adultos:(100) Desnutrição severa (101) Desnutrição moderada (102) Desnutrição leve (103) Eutrófico (104) Sobrepeso (105) Obesidade leve (106) Obesidade moderada (107) Obesidade severa Idosos:(108) Baixo Peso (109) Eutrófico (110) Sobrepeso
	Estadiamento	Estádio 0: (111) Tis N0 M0 Estádio I: (112) T1 N0 M0 Estádio II:(113) T2 N0 M0 Estádio III:(114)T1 N1 M0 (115)T2 N1 M0 (116)T3 N0 M0 (117)T3 N1 M0 Estádio Iva: (118) T1 N2 M0 (119) T2 N2 M0 (120) T3 N2 M0 (121)T4a N0 M0 (122)T4a N1 M0 (123)T4a N2 M0 Estádio Ivb: (124) T4b Qualquer N M0 (125) Qualquer T N3 M0 Estádio Ivc: (126) Qualquer T Qualquer N M1
	Presença de Metástase?	(127) Sim (128) Não Local: _____

	Invasão de Linfonodos?	(129) Sim (130) Não
	Performance status de Karnofsky (PS)	(131) 0 (132) 1 (133) 2 (134) 3 (135) 4
Data__/___/___	Linfócitos (/µl)	Valor: _____ /µl (136) linfocitopenia (137) normal (138) linfocitose
	Monócito (/µl)	Valor: _____ /µl (185) monocitopenia (186) normal (187) monocitose
	Leucócitos (/µl)	Valor: _____ /µl (139) leucopenia (140) normal (141) leucocitose
	Neutrófilos (/µl)	Valor: _____ /µl (142) neutropenia (143) normal (144) neutrofilia
	Plaquetas (k/µl)	Valor: _____k/µl (145) plaquetopenia (146) normal (147) trombositose
	Albumina (g/dL)	Valor: _____g/dL (148) abaixo (149) normal (150) elevada
	PCR (mg/dl)	Valor: _____ mg/dl (151) normal (152) elevado
	Glicose (mg/dl)	Valor: _____mg/dl (178) normal /baixo (179) elevado

	Hematócrito (%)	Valor: _____ % (195) baixo(196) normal (197) elevado
	Hemoglobina(g/dl)	Valor: _____g/ Dl (198) baixo(199) normal (200) elevado

Complicações após realização de cirurgia:

(188) Sim.Quais?_____

(189) Não

Uso de hipoglicemiante:

(190) Uso de insulina de forma regular

(191) Uso de Hipoglicemiante oral: qual? _____

(192) Sem uso de hipoglicemiantes

(201) Uso de hipoglicemiante oral + insulina

ANEXO 2

Título: Caracterização do perfil lipídico tecidual, alterações moleculares e influência do estado nutricional nos desfechos clínicos em pacientes com câncer colorretal.

Pesquisador: Leonardo Borges Murad

Instituição: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA).

Os pesquisadores do presente projeto se comprometem a preservar a privacidade dos pacientes desta pesquisa, cujos dados serão coletados por meio de revisão de prontuários no INCA.

As informações somente poderão ser divulgadas de forma anônima e serão mantidas no INCA - HCI, por um período de 5 anos após o término da pesquisa, sob responsabilidade do Leonardo Borges Murad. Após esse período os dados serão descartados.

Este projeto foi revisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do INCA (CAAE: 00994818.4.0000.5274).

Rio de Janeiro, ___/___/20__

Leonardo Borges Murad
Investigador Principal

ANEXO 3

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA - INCA

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Composição lipídica do tumor, estado nutricional e desfechos clínicos em pacientes com câncer colorretal.

Pesquisador: Leonardo Borges Murad

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 00994818.4.0000.5274

Instituição Proponente: Hospital do Câncer I

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.378.437

Apresentação do Projeto:

- Projeto de Pesquisa Aprovado pelo Parecer Consubstanciado do CEP-INCA de número 3.019.862, datado de 14 de Novembro de 2018.