



UFRJ
UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO DE JANEIRO

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
INSTITUTO DE NUTRIÇÃO JOSUÉ DE CASTRO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO

GABRIELLE DA SILVA VARGAS SILVA

**ASSOCIAÇÃO ENTRE MASSA MUSCULAR ESQUELÉTICA, MARCADORES
INFLAMATÓRIOS E TAMANHO TUMORAL: PREDIÇÃO DE SOBREVIDA
GLOBAL DE PACIENTES COM CÂNCER COLORRETAL**

RIO DE JANEIRO

2023

GABRIELLE DA SILVA VARGAS SILVA

**ASSOCIAÇÃO ENTRE MASSA MUSCULAR ESQUELÉTICA, MARCADORES
INFLAMATÓRIOS E TAMANHO TUMORAL: PREDIÇÃO DE SOBREVIDA
GLOBAL DE PACIENTES COM CÂNCER COLORRETAL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição (PPGN), 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.

Orientador: Prof.^a Dr.^a Wilza Arantes Ferreira Peres

Coorientador: Prof. Dr. Leonardo Borges Murad

RIO DE JANEIRO

2023

CIP - Catalogação na Publicação

S586a Silva, Gabrielle da Silva Vargas
Associação entre massa muscular esquelética, marcadores inflamatórios e tamanho tumoral: predição de sobrevida global de pacientes com câncer colorretal. / Gabrielle da Silva Vargas Silva. -- Rio de Janeiro, 2023.
93 f.

Orientadora: Wilza Arantes Ferreira Peres.
Coorientador: Leonardo Borges Murad.
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Nutrição Josué de Castro, Programa de Pós-Graduação em Nutrição, 2023.

1. Neoplasias colorretais. 2. Massa muscular esquelética. 3. Marcadores inflamatórios. 4. Tamanho tumoral. 5. Prognóstico. I. Peres, Wilza Arantes Ferreira, orient. II. Murad, Leonardo Borges, coorient. III. Título.

GABRIELLE DA SILVA VARGAS SILVA

**ASSOCIAÇÃO ENTRE MASSA MUSCULAR ESQUELÉTICA, MARCADORES
INFLAMATÓRIOS E TAMANHO TUMORAL: PREDIÇÃO DE SOBREVIDA
GLOBAL DE PACIENTES COM CÂNCER COLORRETAL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição (PPGN), 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.

Examinada por:

Prof.^a Dr.^a Wilza Arantes Ferreira Peres (Presidente/Orientadora)
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Prof.^o Dr. Leonardo Borges Murad (Coorientador)
Instituto Nacional de Câncer

Prof.^a Dr.^a Livia Costa de Oliveira (Revisora/Examinadora titular)
Instituto Nacional de Câncer

Prof.^a Dr.^a Eliane Lopes Rosado (Examinadora titular)
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Prof.^a Dr.^a Nilian Carla Silva Souza (Examinadora titular)
Instituto Nacional de Câncer

RIO DE JANEIRO

2023

Dedico este trabalho primeiramente a Deus, pois até aqui Ele tem me ajudado e aos meus pais que acreditaram em mim e me deram todo apoio.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por todas as bênçãos que Ele derrama sobre mim e por toda força concedida para que eu não desistisse em nenhum momento. A minha amada família pelo apoio incondicional! Aos meus pais, por me incentivarem, investirem na minha educação e por serem a minha maior motivação, sem vocês nada disso seria possível. Ao meu irmão Henrique por sempre acreditar em mim. As minhas primas, por serem minhas inspirações e companheiras na luta para mostrar que independente das nossas condições financeiras ou da cor da nossa pele podemos alcançar lugares altos. Ao meu noivo e futuro marido Clay Costa, que esteve comigo em todos os momentos dessa jornada, me apoiando e sendo meu ombro amigo nas horas difíceis.

A minha querida orientadora professora Wilza Peres, por confiar em mim e ser essencial para o meu crescimento e amadurecimento profissional. Ao meu coorientador Leonardo Murad (meu pai), por acreditar e investir em mim, por me ensinar e me apresentar o mundo da pesquisa e por ser uma das peças fundamentais para tornar o meu sonho realidade.

A Universidade Federal do Rio de Janeiro e ao Instituto Nacional de Câncer (INCA) pela oportunidade de desenvolver esse trabalho. Aos docentes do curso do Programa de Pós-graduação em Nutrição (PPGN), por sua valiosa contribuição para a expansão dos meus conhecimentos. A toda equipe de nutrição do INCA, em especial: A Viviane Dias Rodrigues e a Patrícia Feijó que me apoiaram e deram subsídio para que eu pudesse conciliar as aulas do mestrado com o meu curso de aperfeiçoamento nos moldes Fellow; A Gabriela Villaça, a Nathália Silva e a Fernanda Maciel por todo ensinamento e treinamento sobre avaliação da composição corporal pela tomografia computadorizada; Ao Julio Cesar por todo companheirismo e apoio nesses dois anos de mestrado.

Aos meus amigos que fizeram os meus dias mais felizes e compartilharam comigo momentos bons e ruins, sempre estando presentes em minha vida. Aos meus superiores da Oncoclínicas Niterói por todos os momentos que possibilitaram flexibilidade para o pleno desenvolvimento dessa pesquisa.

Aos membros da banca examinadora, por aceitarem prontamente o convite para participar da defesa e por contribuírem de maneira dedicada e especial para o aprimoramento desta dissertação.

A todos que, de alguma forma, contribuíram com a realização desse trabalho, muito obrigado!

*“Consagre ao Senhor tudo o que você faz, e os
seus planos serão bem-sucedidos.”*

Provérbios 16:3

RESUMO

SILVA, Gabrielle da Silva Vargas. Associação entre massa muscular esquelética, marcadores inflamatórios e tamanho tumoral: predição de sobrevida global de pacientes com câncer colorretal. Rio de Janeiro, 2023. Dissertação (Mestrado em Nutrição Humana) - Instituto de Nutrição Josué de Castro, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2023.

O câncer é reconhecido como um problema de saúde pública global. A massa muscular esquelética (MME), a inflamação sistêmica e o tamanho do tumor são fatores importantes, cujas alterações podem levar a ocorrência de desfechos desfavoráveis em pacientes com câncer colorretal (CCR). Portanto, o objetivo da presente dissertação foi avaliar a associação entre a MME, inflamação sistêmica e o tamanho tumoral na predição da sobrevida global (SG) de pacientes com CCR. Trata-se de um estudo de coorte retrospectiva, onde foram incluídos todos os pacientes diagnosticados com CCR, com estadiamento de I a III, submetidos à ressecção cirúrgica, com imagens de tomografia computadorizada (TC) ao nível da terceira vértebra lombar disponíveis referentes ao período de até 90 dias antes da cirurgia, matriculados no Instituto Nacional de Câncer entre janeiro de 2007 até dezembro de 2015. As imagens de TC foram usadas para a avaliação do índice do músculo esquelético (IME). Os pacientes foram categorizados segundo os tercís fornecidos pela análise amostral, a menor MME foi definida de acordo com o primeiro tercil do IME ($<46,39 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ para homens e $<37 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ para mulheres). A inflamação sistêmica foi definida pela razão neutrófilo-linfócito (RNL), razão plaqueta-linfócito (RPL), razão linfócito-monócito (RLM) e índice de resposta inflamatória sistêmica (IRIS). O tamanho do tumor, foi analisado pelo maior diâmetro horizontal, registrado no laudo patológico. A associação entre as variáveis e as classificações de MME foram exploradas por meio da realização de regressões logísticas múltiplas, com ajustes para idade e sexo, tendo como medidas de efeito o *odds ratio* (OR) com intervalo de confiança de 95% (IC 95%). O tempo entre a data do diagnóstico histopatológico e a data do óbito por qualquer causa foi utilizado para definir a SG. O modelo de riscos proporcionais de Cox ajustado para variáveis para as quais $p < 0,250$ nas análises univariadas, foram controlados no modelo multivariado para verificar as razões de risco (HRs) com IC 95% das variáveis que foram capazes de prever a mortalidade em 5 anos. Os resultados mostram que a menor MME foi significativamente associado à presença de inflamação sistêmica, avaliada por RNL (OR, 2.09; 95% CI, 1.09-4.06) e IRIS (OR, 2.09; 95% CI, 1.08-4.04). Além disso, a MME não pode prever adequadamente a sobrevida dos pacientes avaliados (HR, 1.11; 95% CI, 0.71-1.75), porém a MME foi capaz de

alterar a capacidade preditiva dos marcadores inflamatórios RNL (HR, 3.87; 95% CI, 1.29-11.55) e IRIS (HR, 4.74; 95% CI, 1.69-13.25) e do tamanho do tumor (HR, 3.06; 95% CI, 1.36-6.88) em pacientes com CCR. Em conclusão, os achados sugerem uma associação independente entre menor MME com níveis mais altos de RNL e SIRI. Além disso, a combinação dos níveis de MME com RNL, SIRI e tamanho do tumor podem ajustar a estimativa de mortalidade em 5 anos para pacientes com CCR.

Palavras-chave: neoplasias colorretais; músculo esquelético; inflamação; carga tumoral; sobrevida.

ABSTRACT

SILVA, Gabrielle da Silva Vargas. Association between skeletal muscle mass, inflammatory markers and tumor size: prediction of overall survival in patients with colorectal cancer. Rio de Janeiro, 2023. Dissertation (Master in Human Nutrition) - Instituto de Nutrição Josué de Castro, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2023.

Cancer is recognized as a worldwide public health problem. Skeletal muscle mass (SMM), systemic inflammation and tumor size are important factors, whose alterations can lead to the occurrence of unfavorable outcomes in patients with colorectal cancer (CRC). Therefore, the aim of this dissertation was to evaluate the association between SMM, systemic inflammation and tumor size in predicting overall survival (OS) of patients with CRC. This is a retrospective cohort study, which included all patients diagnosed with CRC, with stages I to III, who underwent surgical resection, with computed tomography (CT) images at the level of the third lumbar vertebra available for the period up to 90 days before surgery, enrolled at the National Cancer Institute, between January 2007 and December 2015. CT images were used for the assessment of the skeletal muscle index (SMI). Patients were categorized according to the tertiles provided by the sample analysis, the lower SMM was defined according to the first tertile of the SMI ($<46.39 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ for men and $<37 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ for women). The systemic inflammation was defined by neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), platelet-lymphocyte ratio (PLR), lymphocyte-monocyte ratio (LMR) and systemic inflammatory response index (SIRI). Tumor size was analyzed by the largest horizontal diameter, recorded in the pathological report. The association between variables and SMM ratings were explored by performing multiple logistic regressions, with adjustments for age and gender, using the odds ratio (OR) as a measure of effect with a 95% confidence interval (95% CI). The time between the date of histopathological diagnosis and the date of death from any cause was used to define OS. The Cox proportional hazards model adjusted for variables for which $p < 0.250$ in the univariate analyses, were controlled in the multivariate model to verify the risk ratios (HRs) with 95% confidence intervals (CI) of the variables that were able to predict 5-year mortality. The results show that lower SMM was significantly associated with the presence of systemic inflammation assessed by NLR (OR, 2.09; 95% CI, 1.09-4.06) and SIRI (OR, 2.09; 95% CI, 1.08-4.04). In addition, SMM cannot adequately predict the survival of the evaluated patients, however SMM was able to change the predictive capacity of inflammatory markers NLR (HR, 1.11; 95% CI, 0.71-1.75) and SIRI (HR, 4.74; 95% CI, 1.69-13.25) and tumor size (HR, 3.06; 95% CI, 1.36-

6.88) in patients with CRC. In conclusion, the findings suggest an independent association between lower SMM with higher NLR and SIRI levels. Furthermore, the combination of SMM levels with NLR, SIRI and tumor size could adjust the 5-year mortality estimate for patients with CRC.

Keywords: colorectal neoplasms, skeletal muscle, tumor burden, inflammation, survival

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Imagem da terceira vértebra lombar através da tomografia computadorizada para análise do músculo esquelético total (músculo psoas, para-espinais, quadrado lombar, abdominal transverso, oblíquo interno e externo e o reto abdominal)40

Manuscrito

Figure 1. Kaplan Meier curve for 5-year overall survival according to: (A) SMI; (B) NLR; (C) PLR; (D) LMR; (E) SIRI; (F) tumor size.....65

Figure 2. Kaplan Meier curve for 5-year overall survival according to: (A) Higher SMI and NLR; (B) Lower SMI and NLR; (C) Higher SMI and SIRI; (D) Lower SMI and SIRI; (E) Higher SMI and tumor size; (F) Lower SMI and tumor size.....66

Supplementary figure 1. Flow chart of study selection.....67

Supplementary figure 2. Computed tomography image of the third lumbar vertebrae for analysis of the total skeletal muscle (psoas, paraspinal, quadratus lumborum, transversus abdominis, internal and external oblique, and rectus abdominus).....68

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1. Estadiamento TNM do câncer colorretal de acordo com a <i>American Joint Committee on Cancer</i>	26
Quadro 2. Estadiamento do câncer colorretal de acordo com a <i>American Joint Committee on Cancer</i>	27
Quadro 3. Resumo das variáveis de composição corporal por tomografia computadorizada...	41

Manuscrito

Table 1. Logistic regression analyses of demographic and clinicopathological characteristics associated with lower skeletal muscle mass ^a among colorectal cancer patients (n = 278)	58
Table 2. Predictive factors associated with overall survival of colorectal cancer patients (n = 278)	60
Table 3. Association of skeletal muscle index with inflammatory markers and tumor size to predict five-year overall survival in patients with colorectal cancer (n = 278)	62
Supplementary table 1. Ranges of skeletal muscle index classification.....	57

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AJCC - *American Joint Committee on Cancer*
APC - *Adenomatous Polyposis Coli*
CCR - Câncer Colorretal
CEA - *Carcinoembryonic Antigen*
CRC - *Colorectal Cancer*
CT - *Computed Tomography*
DCC - *Deleted in Colorectal Carcinoma*
DEXA - *Dual-energy X-ray Absorptiometry*
DII - Doença Inflamatória Intestinal
DNA - *Deoxyribonucleic Acid*
FAP - *Polipose Adenomatosa Familiar*
HRs - *Hazard ratio*
HU - *Hounsfield Units*
IC - Intervalos de Confiança
IDH - Índice de Desenvolvimento Humano
IMC - Índice de Massa Corporal
IME - Índice de Músculo Esquelético
INCA - Instituto Nacional de Câncer
IRIS - Índice de Resposta à Inflamação Sistêmica
KRAS - *V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*
L3 - Terceira Vértebra Lombar
LMR - *Lymphocyte-Monocyte Ratio*
MG - Massa Gorda
MLG - Massa Livre de Gordura
MM - Massa Magra
MME - Massa Muscular Esquelética
MS - Ministério da Saúde
MT - Microambiente Tumoral
NLR - *Neutrophil-Lymphocyte Ratio*

OMS - Organização Mundial de Saúde

OS - *Overall Survival*

PLR - *Platelet-Lymphocyte Ratio*

RLM - Razão Linfócito-Monócito

RNL - Razão Neutrófilo-Linfócito

RPL - Razão Plaqueta-Linfócito

SG - Sobrevida Global

SIRI - *Systemic Inflammatory Response Index*

SMAD4 - *SMAD family member 4*

SMI - *Skeletal Muscle Index*

SMM - *Skeletal Muscle Mass*

STROBE - *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*

SUS - Sistema Único de Saúde

TC - Tomografia Computadorizada

TGFBR2 - *Transforming Growth Factor Beta Receptor 2*

TGF- β - *Transforming Growth Factor*

TMN - *Tumor, Node, Metastases*

TP53 - *Tumor Protein 53*

UH - Unidades Hounsfield

UICC - *International Union Against Cancer*

APRESENTAÇÃO

A presente dissertação teve como objetivo principal avaliar a associação entre a massa muscular esquelética, inflamação sistêmica e o tamanho tumoral na predição da sobrevida global de pacientes com câncer colorretal (CCR). A identificação de métodos de avaliação de pacientes com CCR é um tema que deve ser discutido com o objetivo de melhorar a avaliação prognóstica e fornecer dados epidemiológicos ainda escassos na literatura. Ademais, o entendimento da relação entre a massa muscular esquelética, tamanho do tumor e inflamação, bem como, a combinação dessas variáveis para gerar indicadores mais precisos, podem contribuir para uma avaliação adequada do paciente resultando em uma melhor estratégia de tratamento, uma adequada assistência para o planejamento dos cuidados e uso eficiente dos recursos disponíveis.

Os dados utilizados neste estudo são provenientes de um projeto maior intitulado "Caracterização do perfil lipídico tecidual, alterações moleculares e influência do estado nutricional nos resultados clínicos em pacientes com câncer colorretal", no qual eu colaborei como pesquisadora desde 2019, ano em que iniciei minha especialização em oncologia. Essa pesquisa é resultado de uma parceria entre o Instituto Nacional de Câncer (INCA) e a Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) e considero um privilégio contribuir para o avanço do conhecimento na área do CCR.

De acordo com os resultados parciais obtidos nesta pesquisa, foi produzido um manuscrito, intitulado "*Association between skeletal muscle mass, inflammatory markers and tumor size: prediction on overall survival of patients with colorectal cancer*" que será submetido ao periódico *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*.

Espero que as descobertas dessa dissertação contribuam para um melhor entendimento dos fatores prognósticos nessa população e sirvam de base para futuras pesquisas e intervenções terapêuticas destinadas a melhorar os resultados e a qualidade de vida dos pacientes com CCR.

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	19
2.	REFERÊNCIAL TEÓRICO.....	21
2.1.	Câncer colorretal.....	21
2.1.1.	Epidemiologia do câncer colorretal.....	22
2.1.2.	Fatores de risco do câncer colorretal.....	23
2.1.3.	Rastreamento e diagnóstico do câncer colorretal.....	25
2.1.4.	Estadiamento e tratamento do câncer colorretal.....	26
2.2.	Fatores prognósticos para câncer colorretal.....	29
2.3.	Tamanho tumoral.....	29
2.4.	Inflamação e câncer.....	30
2.5.	Estado nutricional e câncer.....	31
2.6.	Avaliação da composição corporal no paciente com câncer.....	32
2.6.1.	Avaliação de composição corporal por tomografia computadorizada.....	33
2.6.2.	Musculo esquelético e desfechos clínicos.....	34
3.	JUSTIFICATIVA.....	36
4.	HIPÓTESE.....	37
5.	OBJETIVOS.....	38
5.1.	Objetivo geral.....	38
5.2.	Objetivos específicos.....	38
6.	MATERIAL E MÉTODOS.....	39
6.1.	Delineamento do estudo.....	39
6.2.	Seleção da amostra.....	39
6.2.1.	Critérios de inclusão.....	39
6.2.2.	Critérios de exclusão.....	39
6.3.	Variáveis do estudo.....	39
6.3.1.	Variáveis clínicas e demográficas.....	39
6.3.2.	Composição corporal.....	40
6.3.3.	Marcadores inflamatórios.....	41
6.3.4.	Desfecho.....	41
6.4.	Análises estatísticas.....	42
6.5.	Aspectos éticos.....	43

7.	RESULTADOS	44
7.1.	Manuscrito	45
8.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	69
	REFERÊNCIAS	70
	APÊNDICE	80
	Formulário de coleta de dados.....	80
	ANEXO	85
	Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa	85

1. INTRODUÇÃO

Por conceito, o câncer colorretal (CCR) compreende qualquer tumor que acometa o intestino grosso afetando os seguimentos do cólon, reto e ânus (INCA, 2020), sendo considerado, segundo estimativas, o terceiro mais incidente e a segunda causa de morte relacionada ao câncer em todo o mundo para ambos os sexos combinados (BRAY et al., 2018a; SUNG et al., 2021). No Brasil estimam-se cerca de 45.630 novos casos, sendo o segundo tipo mais incidente durante o período de 2023-2025 (INCA, 2023).

O CCR possui uma natureza heterogênea e, por isto, definir um prognóstico no momento do diagnóstico torna-se um desafio. Atualmente, o sistema de estadiamento TNM (do inglês, *Tumor, Node, Metastases*) é amplamente utilizado para avaliar o desfecho clínico de pacientes com doenças malignas (AMIN et al., 2017). No entanto, é importante ressaltar que pacientes com mesmo estadiamento podem apresentar desfechos distintos (BIAGI et al., 2011). Portanto, é necessário investigar fatores adicionais que possam contribuir para uma melhor avaliação e adaptação das terapias, a fim de fornecer uma avaliação prognóstica mais precisa.

O tamanho do tumor, medido como o maior diâmetro horizontal, é um parâmetro médico amplamente utilizado e alguns estudos destacam sua importância na avaliação prognóstica de pacientes com CCR (CROZIER et al., 2007; SAHA et al., 2015; DAI et al., 2017; ALEXANDER et al., 2021). É importante considerar a estreita relação entre o tamanho do tumor e a inflamação sistêmica (FENG et al., 2016; SUNER; CARR, 2020; GONÇALVES et al., 2021), possivelmente explicada pela expressão de fatores tumorais que estimulam o crescimento e a disseminação de células tumorais (CROZIER et al., 2007).

Além disso, a inflamação sistêmica pode promover a progressão tumoral pela inibição da apoptose e promoção da angiogênese (MCMILLAN, 2009). Nos últimos anos, muitos indicadores prognósticos foram desenvolvidos com base na inflamação sistêmica relacionada ao câncer, incluindo a razão neutrófilo-linfócito (RNL), razão plaqueta-linfócito (RPL), razão linfócito-monócito (RLM) e o índice de resposta à inflamação sistêmica (IRIS), sendo reportados como indicadores acurados para o prognóstico em câncer (TAN et al., 2018; ZHANG; LIU; WANG, 2020; NASZAI; KURJAN; MAUGHAN, 2021; GUO et al., 2023).

A inflamação é considerada uma das principais características do câncer e pode atuar tanto na iniciação quanto na promoção tumoral. Estudos sugerem que a resposta inflamatória sistêmica está associada ao prognóstico do paciente com câncer, representando um fator significativo na patogênese, progressão tumoral, redução da sobrevida e depleção do estado

nutricional dos indivíduos com CCR (DOLAN et al., 2017, 2018; YAMAMOTO; KAWADA; OBAMA, 2021).

Cabe destacar ainda que o estado nutricional do paciente com câncer pode ser alterado por múltiplos fatores, como a progressão da doença, a resposta do hospedeiro ao tumor, os sintomas decorrentes do tratamento e o efeito direto da obstrução mecânica causada pelo tumor, com consequente má absorção de nutrientes (DONOHOE; RYAN; REYNOLDS, 2011; MARTIN et al., 2015; BARACOS et al., 2018).

As alterações no estado nutricional, desencadeados pelo câncer podem ter impacto negativo nos desfechos clínicos. Estudos têm demonstrado que a baixa massa muscular esquelética (MME) de pacientes com câncer está associada a mortalidade, toxicidade ao tratamento, infecções pós-operatórias e maior tempo de internação hospitalar (BROWN et al., 2018; SASAKI et al., 2019; OLMEZ et al., 2020; TREJO-AVILA et al., 2021).

Assim, a compreensão sobre a associação entre o tamanho tumoral, inflamação e alterações da composição corporal podem fornecer informações importantes para a assistência adequada do paciente com CCR e gerar conhecimento sobre a capacidade dessas variáveis na predição de desfechos clínicos.

2. REFERÊNCIAL TEÓRICO

2.1. Câncer colorretal

O câncer é um termo que abrange mais de 100 diferentes tipos de doenças malignas que podem atingir qualquer parte de um organismo vivo. Essas doenças são caracterizadas pelo crescimento celular desordenado que se manifesta devido a diferentes fatores, tanto internos como hormônios, condições imunológicas e mutações genéticas; quanto externos como exposição à carcinógenos presentes no meio ambiente e estilos de vida (INCA, 2020; WHO, 2021).

O intestino grosso possui aproximadamente 1,5 metros e é composto por: apêndice, ceco, cólon ascendente, cólon transverso, cólon descendente, cólon sigmóide, reto e ânus. O epitélio colorretal possui algumas funções como: absorção de água, fermentação, formação da massa fecal e produção de muco (SCANLON; SANDERS, 2018). Devido a sua função, o cólon, possui um alto índice de replicação celular, estando exposto a agentes físicos, químicos e biológicos, o que aumenta a chance de alterações genéticas e moleculares envolvidas em processos neoplásicos (ARVELO; SOJO; COTTE, 2015). Assim, por conceito, o CCR compreende qualquer tumor que acomete o intestino grosso afetando os seguimentos do cólon, reto e ânus (INCA, 2020).

O desenvolvimento do câncer é um processo de várias etapas que pode levar à perda da função de alguns genes supressores e ao estímulo de oncogenes. A via clássica (sequência de adenoma-carcinoma), envolvida em cerca de 80% dos casos de CCR, correlaciona-se à mutação do gene APC (do inglês, *Adenomatous Polyposis Coli*), um supressor de gene tumoral, levando a formação de pólipos, também chamados de adenomas não malignos. Ao longo de um período de cerca de 10 a 15 anos, cerca de 15% desses pólipos, os quais acumularam mais mutações, incluindo no oncogene KRAS (do inglês, *V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*), no supressor tumoral 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, *SMAD family member 4*) e DCC (do inglês, *deleted in colorectal carcinoma*), irão se transformar em um carcinoma (VOGELSTEIN et al., 1988; FEARON; VOGELSTEIN, 1990; FEARON, 2011).

2.1.1. Epidemiologia do câncer colorretal

O câncer é reconhecido como um problema de saúde pública mundial (SUNG et al., 2021), e segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) são estimados para 2040, aproximadamente, 28,9 milhões de novos casos e 16,2 milhões mortes por câncer (WHO, 2022). Essa elevada incidência deve-se, em grande parte, as mudanças demográficas, sociais e econômicas, observadas nas últimas décadas, e que provocaram alterações no perfil de adoecimento da população, tornando-o a segunda maior causa de morte no mundo (BRAY et al., 2018a; SUNG et al., 2021).

As estimativas mundiais apontam o CCR como o terceiro câncer mais incidente e a segunda causa de morte relacionada a doença para ambos os sexos combinados. No ano de 2020, estima-se que no mundo tenha havido mais de 1,9 milhão de novos casos. As taxas de incidência são aproximadamente 4 vezes maiores nos países desenvolvidos quando comparado aos países em desenvolvimento, podendo dessa forma ser considerado um marcador de desenvolvimento socioeconômico, uma vez que as taxas de incidência tendem a aumentar uniformemente com o aumento do Índice de Desenvolvimento Humano (IDH), devido à melhores condições de acesso a saúde (SUNG et al., 2021).

No Brasil, estima-se para cada ano do triênio 2023-2025, a ocorrência de 625 mil novos casos de câncer, desses 45.630 casos de CCR (21.970 casos em homens e 23.660 em mulheres), sendo o segundo tipo de câncer mais incidente. Esses valores correspondem a um risco estimado de 20,78 casos novos a cada 100 mil homens e 21,41 para cada 100 mil mulheres. Comparando as regiões do Brasil, a Sudeste é a que apresenta maior incidência para ambos os sexos (INCA, 2023). 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).

O CCR apresenta uma das maiores taxas de mortalidade entre os cânceres, em 2020 ocorreram 935.173 mortes no mundo. Em ordem decrescente, a Ásia liderou com 506.449, mortes, seguida pela Europa com 244.824, América Latina e Caribe com 69.435, América do Norte com 63.987, África com 42.875 e Oceania com 7.603 (WHO, 2022). Dados brasileiros indicam que ocorreram 20.245 óbitos, no ano de 2020, e a taxa de mortalidade bruta foi de 9,56/100 mil. Do total de mortes por neoplasia maligna no ano de 2020, 12.442 foram pela doença localizada no cólon, 5.239 no reto, 1.544 na junção retossigmóide e 1.040 no anus e canal anal (INCA, 2021).

2.1.2. Fatores de risco do câncer colorretal

A etiologia do CCR é multifatorial, cenário em que fatores genéticos e ambientais desempenham papel importante no seu desenvolvimento. Aproximadamente 25% dos casos de CCR são hereditários, na qual há susceptibilidade genética, e 75% dos casos são do tipo esporádicos, ou seja, são resultantes de mutações somáticas adquiridas. O termo esporádico também é usado para descrever câncer em indivíduos que não possuem histórico familiar da doença (SILVA; ERRANTE, 2017; KEUM; GIOVANNUCCI, 2019).

Dentre os fatores hereditários associados ao CCR destacam-se as síndromes que predis põem ao aparecimento de pólipos intestinais e a doença inflamatória intestinal (VASEN; TOMLINSON; CASTELLS, 2015). A síndrome mais comum nesta categoria é a síndrome de Lynch. Esta síndrome é causada por uma mutação em um dos genes de reparo de incompatibilidade de DNA (do inglês, *deoxyribonucleic acid*). O reparo de desemparelhamento prejudicado durante a replicação dá origem ao acúmulo de mutações de DNA. O risco para o desenvolvimento de CCR, nos portadores da síndrome de Lynch, varia de 15-17% (TIWARI; ROY; LYNCH, 2016).

A Polipose Adenomatosa Familiar (FAP) é causada pela mutação no gene *APC*, sendo responsável por pelo menos 1% dos casos de CCR. Nesta doença, o indivíduo herda de um dos pais uma cópia do gene *APC* mutado, gerando uma proteína com alteração funcional e/ou estrutural e conseqüentemente com reduzida capacidade supressora tumoral. A maioria dos pacientes com FAP desenvolve um grande número de adenomas colorretais e subsequente câncer colorretal em uma idade jovem (VASEN; TOMLINSON; CASTELLS, 2015).

A colite crônica devido à doença inflamatória intestinal (DII) também está associada ao aumento do risco de CCR. Esse risco aumenta com maior duração da DII e explica apenas 1% dos cânceres colorretais em populações ocidentais, e uma série de estudos sugere que a incidência de câncer colorretal em pessoas com DII está diminuindo devido a tratamentos anti-inflamatórios eficazes e melhor vigilância (JESS; RUNGOE; PEYRIN-BIROULET, 2012; CASTAÑO-MILLA; CHAPARRO; GISBERT, 2014).

Apesar das causas genéticas conhecidas, a maioria dos casos de CCR é de origem multifatorial, incluindo causas ambientais. Entende-se por causas ambientais fatores culturais, sociais e de estilo de vida, correspondendo aproximadamente 90% dos casos de câncer (LEWANDOWSKA et al., 2019). O aumento de casos de CCR nos últimos anos justifica-se pelo fato envelhecimento populacional e mudanças no estilo de vida, como tabagismo, etilismo, alta ingestão de carnes processadas e/ou vermelhas (especialmente assadas e expostas à alta

temperatura), baixa ingestão de frutas, legumes e verduras, obesidade e sedentarismo (SILVA; ERRANTE, 2017; KEUM; GIOVANNUCCI, 2019).

O alto consumo de carne vermelha, processada, e/ou cozida bem passada ou que tenha sido preparada em contato direto com a fonte de calor pode contribuir para o desenvolvimento de CCR, com aumento estimado de 1,16 vezes a cada 100g ingerido por dia (ZHAO et al., 2017). Acredita-se que os hidrocarbonetos formados durante o cozimento da carne podem agir como agentes cancerígenos (SANTARELLI; PIERRE; CORPET, 2008). Somado a esses fatores, uma baixa ingestão de frutas, legumes e verduras podem aumentar o risco para o desenvolvimento de CCR. As fibras encontradas comumente em frutas, vegetais e grãos integrais são especialmente protetoras porque promovem tempos de trânsito mais rápidos para as fezes e, assim, minimizam a exposição a potenciais agentes cancerígenos no colon (SONG; GARRETT; CHAN, 2015).

Tanto a obesidade quanto a inatividade física constituem um contribuinte comportamental significativo para o desenvolvimento do CCR (ROBSAHM et al., 2013; A et al., 2016). A inatividade física associada a uma alimentação não saudável, geralmente resulta em obesidade, levando 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 leptina. Desta forma, a atividade física, assim como a alimentação saudável, possuem grande importância na prevenção do CCR (SHAW et al., 2018).

Estima-se que o consumo de álcool (duas a três unidades por dia) aumente o risco de desenvolver CCR em 20% (FEDIRKO et al., 2011). O consumo regular de álcool é um promotor carcinogênico para a mucosa colorretal, que estimula a proliferação celular e inibe a metilação e o reparo do DNA, que são processos relacionados ao desenvolvimento de CCR. Os metabólitos do álcool, como o acetaldeído, são altamente cancerígenos. Além disso, o álcool é um solvente orgânico, que pode facilitar a entrada de outros metabólitos carcinógenos na célula (BAGNARDI et al., 2015).

O tabagismo é outro fator que favorece em 40% o desenvolvimento de CCR (BOTTERI et al., 2008). Este hábito proporciona o crescimento de pólipos adenomatosos no intestino. Com numerosos agentes cancerígenos ou genotóxico, tais como aminas aromáticas, nitrosaminas, nicotina, aminas heterocíclicas e hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, o tabaco pode atingir o intestino grosso através do sistema circulatório, influenciando o crescimento das lesões precursoras (pólipos) (LIMSUI et al., 2010; ORDÓÑEZ-MENA et al., 2018).

2.1.3. Rastreamento e diagnóstico do câncer colorretal

O rastreamento ajuda a prevenir o CCR por meio da detecção e remoção de pólipos pré-maligno, permitindo a detecção desta neoplasia na fase inicial, quando o tratamento geralmente é bem-sucedido. Como resultado, o rastreamento reduz a mortalidade por CCR tanto pela diminuição da incidência da doença, quanto pelo aumento da probabilidade de sobrevivência em função da detecção em estadiamentos mais precoces (BRENNER et al., 2015; IARC, 2018).

Segundo a OMS, o rastreamento pode ser oferecido de três formas diferentes. A primeira é o rastreamento organizado, que é dispensado por meio de planejamento ativo a pessoas convidadas da população geral de faixa etária pré-definida, em uma frequência pré-estabelecida. A segunda forma é o rastreamento seletivo, que é oferecido para um subgrupo já identificado como de maior risco de ter a doença. A terceira forma é o rastreamento oportunístico, que é oferecido de modo oportuno, ao indivíduo que por outras razões procura os serviços de saúde (WHO, 2017).

No Brasil, a política nacional de atenção oncológica do Ministério da Saúde (MS) preconiza o rastreamento organizado de câncer apenas para os tumores de colo uterino e mama feminina, sendo contemplados nos diversos instrumentos de gestão pactuados entre as três esferas de gestão do Sistema Único de Saúde (SUS). Embora ainda não exista uma política definida para rastreio do CCR no Brasil, o MS recomenda que pessoas com mais de 50 anos devam se submeter, anualmente, à pesquisa de sangue oculto nas fezes. Caso o resultado seja positivo, é recomendada a realização de colonoscopia ou retossigmoidoscopia (INCA, 2020).

O CCR apresenta-se com um espectro sintomático inespecífico, incluindo presença de sangue nas fezes, alteração nos hábitos intestinais, fadiga, sintomas relacionados a anemia (aparência pálida e falta de ar) e perda de peso. Em alguns casos também pode ocorrer obstrução ou perfuração intestinal, com consequente distensão abdominal, náuseas e vômitos (BUCCAFUSCA et al., 2019). Vale ressaltar que os sintomas clínicos surgem principalmente em na fase avançada da doença (BILLER; SCHRAG, 2021).

Dentre os diferentes métodos que podem ser utilizados para o rastreamento do CCR encontram-se a colonoscopia, a colonografia tomográfica computadorizada, a sigmoidoscopia flexível, o enema de bário com duplo contraste, o teste imuno-histoquímico fecal, o exame de sangue oculto nas fezes e o teste de DNA em fezes. No entanto, é fundamental que o diagnóstico seja confirmado por uma biópsia (IARC, 2018).

2.1.4. Estadiamento e tratamento do câncer colorretal

Após o diagnóstico, o paciente deve ser submetido ao estadiamento clínico e/ou patológico completo, exames laboratoriais, determinação do antígeno carcinoembrionário, reconhecido pela sigla CEA (do inglês, *carcinoembryonic antigen*) e tomografia computadorizada (TC) de tórax, pelve e abdome, com contraste via oral e venoso (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2020).

Atualmente, utiliza-se a classificação TNM da 8ª Edição do Estadiamento da AJCC (do inglês, *American Joint Committee on Cancer*) e da UICC (do inglês, *International Union Against Cancer*), que prevê a classificação T, relativa à capacidade de invasão do tumor na parede do intestino, a classificação N que verifica o número de linfonodos acometidos por metástase e a classificação M que diz respeito à presença ou ausência de metástase à distância (Quadro 1) (AMIN et al., 2017).

Quadro 1. Estadiamento TNM do câncer colorretal de acordo com a *American Joint Committee on Cancer*.

Tumor Primário	
TX	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Sem evidência do tumor primário
Tis	Carcinoma in situ, carcinoma intramucoso (envolvimento da 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 do peritônio visceral)
T4b	Tumor invade diretamente ou se adere a órgãos e estruturas adjacentes
Linfonodos Regionais	
NX	Linfonodos regionais não puderam ser avaliados

N0	Sem metástase linfonodal
N1	Um a três linfonodos positivos (tumor >0,2 mm), 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 a Distância	
M0	Sem metástase a distância por imagem
M1	Metástase em uma ou mais estruturas, órgãos ou peritônio
M1a	Metástase em uma ou mais estruturas, 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

Legenda: TNM, Tumor, Node, Metastases;

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

A junção da avaliação do TNM determina um estadiamento da lesão (Quadro 2). De um modo geral, tumores invasivos limitados ao cólon (estádios I e II) apresentam uma alta taxa de cura, sendo tratados com procedimento cirúrgico exclusivamente. Quando há invasão linfonodal, o tumor torna-se estágio III, acrescentando ao plano terapêutico a necessidade de realização de quimioterapia, e quando há metástase a distância é classificado como estágio IV, com sobrevida reduzida quando comparado aos demais estádios (AMIN et al., 2017).

Quadro 2. Estadiamento do câncer colorretal de acordo com a *American Joint Committee on Cancer*.

Estágio AJCC	Tumor Primário	Linfonodos Regionais	Metástase a distância
Estágio 0	Tis	N0	M0
Estágio I	T1 – T2	N0	M0
Estágio II A	T3	N0	M0
Estágio II B	T4a	N0	M0

Estágio II C	T4b	N0	M0
Estágio III A	T1 – T2	N1 – N1c	M0
	T1	N2a	M0
Estágio III B	T3 – T4a	N1 – N1c	M0
	T2 – T3	N2a	M0
	T1 – T2	N2b	M0
Estágio III C	T4a	N2a	M0
	T3 – T4a	N2b	M0
	T4b	N1 – N2	M0
Estágio IV A	Qualquer T	Qualquer N	M1a
Estágio IV B	Qualquer T	Qualquer N	M1b
Estágio IV C	Qualquer T	Qualquer N	M1c

Legenda: AJCC, American Joint Committee on Cancer.

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

O tratamento do CCR dispõe de diversas modalidades terapêuticas que são utilizadas de acordo com o perfil clínico do paciente, as características tumorais (estágio, extensão e localização) e do próprio indivíduo. Cirurgia, ablação, embolização e radioterapia (tratamentos focais) e quimioterapia e imunoterapia (tratamentos sistêmicos) compõem essas modalidades, podendo ser usadas isoladamente, combinadas ou em sequência (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2020).

De modo geral, o tratamento do CCR é realizado por meio de cirurgia, sobretudo em neoplasias de progressão recente. Em doenças avançadas, pode ocorrer a ressecção dos sítios neoplásicos secundários para casos de metástase e a confecção de colostomia de desvio para ocorrência de obstrução grave. De igual modo, ablação e embolização podem ser utilizadas em casos de câncer metastático avançado (VOGEL et al., 2017).

A quimioterapia é uma droga antiproliferativa e pode ser utilizada antes (quimioterapia adjuvante) ou depois da cirurgia (quimioterapia neoadjuvante), dependendo do estágio do CCR (FUJITA; KOTAKE, 2014). A quimioterapia paliativa é indicada para os pacientes em estágio IV ao diagnóstico ou com recidiva inoperável (BAEK et al., 2019). A radioterapia apresenta maior utilidade para pacientes com neoplasias retais do que naqueles com neoplasias colônicas, e frequentemente associa-se a quimioterapia, no intuito de potencializar sua eficácia (HE et al., 2018).

A imunoterapia tem como principal objetivo o aumento da resposta imunológica antitumoral, e vem despertando interesse crescente no campo científico. Tais drogas têm demonstrado capacidade de reduzir e/ou diminuir a progressão neoplásica, tornando-se importantes ferramentas no arsenal terapêutico do CCR (KISHORE; BHADRA, 2021).

2.2. Fatores prognósticos para câncer colorretal

Fator prognóstico é qualquer característica do paciente ou do tumor que pode ser usado para prever a história natural da neoplasia, em termos do desfecho previamente escolhido, como por exemplo, resposta a um tratamento, tempo de sobrevida global ou sobrevida livre de doença. Essa informação prognóstica pode ser usada para guiar as decisões terapêuticas (GOSPODAROWICZ; O'SULLIVAN, 2003).

Sabe-se que o CCR possui uma natureza heterogênea e, por isto, definir o prognóstico do paciente no momento do diagnóstico torna-se um desafio. A extensão anatômica da doença, avaliada pelo estadiamento clínico e/ou patológico, continua sendo o fator prognóstico mais relevante para a definição do tratamento do CCR. No entanto, pacientes com mesmo estadiamento podem apresentar prognósticos distintos (BIAGI et al., 2011).

No intuito de individualizar a avaliação de pacientes e prognósticos, informações complementares ao estadiamento clássico vêm sendo propostas nas últimas décadas. Uma dessas frentes baseia-se no estudo de características tumorais, como o tamanho tumoral (CROZIER et al., 2007; SAHA et al., 2015; DAI et al., 2017; ALEXANDER et al., 2021); investigação da resposta inflamatória (DIMITRIOU et al., 2018; CLIMENT et al., 2019; MAN et al., 2020); e avaliação da composição corporal do paciente (ALMASAUDI et al., 2019; CESPEDES FELICIANO et al., 2020; XIAO et al., 2020). Esses marcadores particularizam o ambiente no qual o tumor surge e se desenvolve, o que talvez implique em diferentes evoluções e desfechos.

2.3. Tamanho tumoral

O tamanho do tumor, definido como o seu maior diâmetro horizontal, é um parâmetro de avaliação médica comum, porém os papéis exatos do tamanho tumoral no prognóstico e na recorrência em pacientes com CCR permanecem controversos e precisam de mais investigações. Em alguns estudos o tamanho do tumor, não mostrou qualquer impacto prognóstico (CROZIER et al., 2007; ALEXANDER et al., 2021), enquanto em outros relatórios

o tamanho do tumor foi significativamente associado ao resultado do paciente (SAHA et al., 2015; DAI et al., 2017).

Um estudo publicado por Saha et al. (2015) com 300.386 pacientes, o que representa a maior avaliação do tamanho tumoral como fator prognóstico em pacientes com câncer de cólon, encontrou que um tamanho tumoral maior foi correlacionado com positividade nodal e estágio TNM mais avançado. Dai et al. (2017) avaliou o tamanho do tumor como variável contínua e o identificou como um fator prognóstico estatisticamente significativo na análise de sobrevida global (SG) (DAI et al., 2017).

Uma análise do diâmetro tumoral, concentração de proteína C reativa e SG em pacientes submetidos à cirurgia para CCR não mostrou relação entre tumor e aumento da mortalidade (CROZIER et al., 2007). Outro estudo que avaliou a associação entre câncer de cólon com nódulos pequenos e SG em um Sistema de Saúde Militar também não mostrou diferenças estatisticamente significantes (ALEXANDER et al., 2021).

O tamanho do tumor pode ter significado prognóstico independente como resultado de vários fatores, dando destaque para sua íntima relação com a inflamação sistêmica (FENG et al., 2016; SUNER; CARR, 2020; GONÇALVES et al., 2021). Uma possível explicação para essa associação, é a expressão de fatores tumorais que estimulam o crescimento e a disseminação de células tumorais (CROZIER et al., 2007). A inflamação sistêmica pode promover a progressão tumoral e metástase pela inibição da apoptose e promoção da angiogênese (MCMILLAN, 2009).

2.4. Inflamação e câncer

A presença de leucócitos no interior de tumores, observada no século XIX por Rudolph Virchow foi a primeira indicação de uma possível ligação entre inflamação e câncer (BALKWILL; MANTOVANI, 2001). No entanto, somente nas últimas décadas foram obtidas evidências de que a inflamação tem um papel crítico na tumorigênese, tornando claro que o microambiente inflamatório é um componente essencial para o desenvolvimento tumoral, assim como para a resposta ao tratamento (GRIVENNIKOV; GRETEN; KARIN, 2010).

O desenvolvimento tumoral é um mecanismo complexo realizado em múltiplas etapas, dessa forma as células tumorais adquirem ao longo da tumorigênese determinadas capacidades biológicas que viabilizam o crescimento, manutenção e disseminação do tumor. Essas capacidades biológicas são separadas em seis marcos: sustentação da sinalização proliferativa, evasão da supressão do crescimento tumoral, imortalidade replicativa, angiogênese, resistência

à morte celular e ativação de invasão e metástases. Os agentes geradores e sustentadores dessas características são a instabilidade genômica e a inflamação (HANAHAN; WEINBERG, 2011).

A inflamação pode atuar na iniciação e na promoção tumoral. Entende-se por iniciação tumoral o processo onde a célula inicial normal adquire a primeira mutação que a coloca na rota da tumorigênese, conferindo vantagens de crescimento e sobrevivência em relação às células vizinhas (SINGH et al., 2019). Enquanto a promoção tumoral é o processo de crescimento tumoral a partir da célula inicial mutada até um tumor primário completamente desenvolvido (GRIVENNIKOV; GRETEN; KARIN, 2010).

O microambiente tumoral (MT) é um tecido composto por diferentes tipos de células, tumorais e inflamatórias, influenciado por moléculas bioativas que desencadeiam cadeias de ações e reações com formação de um leito propício à tumorigênese e desenvolvimento tumoral (ARNETH, 2019). As células imunes podem regular quase todas as etapas do crescimento tumoral, e podem apresentar efeitos diametralmente opostos, ao bloquear ou estimular o crescimento tumoral (DE VISSER; EICHTEN; COUSSENS, 2006).

As células imunes que compõe o MT podem ser inatas (macrófagos, neutrófilos, mastócitos, células supressoras mieloides, células dendríticas e células natural killers) ou adaptativas (linfócitos T e B). O estroma que envolve o conjunto de células inflamatórias e tumorais é formado por fibroblastos, células endoteliais, perícitos e células mesenquimais. As citocinas e quimiocinas permitem a comunicação entre os diferentes tipos de células (WU, 2017).

Estudos sugerem que a resposta inflamatória sistêmica está intimamente ligada ao prognóstico do paciente com câncer, representando um fator significativo na patogênese, progressão tumoral, redução da sobrevida e depleção do estado nutricional dos indivíduos com CCR (DOLAN et al., 2017, 2018; YAMAMOTO; KAWADA; OBAMA, 2021). Nos últimos anos, muitos indicadores prognósticos foram desenvolvidos com base na inflamação sistêmica relacionada ao câncer, incluindo a RNL, RPL, RLM e o IRIS, no qual foram reportados como indicadores acurados para o prognóstico (GUO et al., 2023; MURAD et al., 2021; NASZAI; KURJAN; MAUGHAN, 2021; SILVA et al., 2020; TAN et al., 2018; ZHANG; LIU; WANG, 2020).

2.5. Estado nutricional e câncer

O estado nutricional do paciente com câncer pode ser alterado por múltiplos fatores, como por exemplo, o perfil catabólico da doença, aumento da demanda energética para

crescimento tumoral e resposta inflamatória sistêmica, caracterizada por um aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias, proteínas de fase aguda e hormônios regulatórios que promovem aumento significativo da demanda energética do paciente, acelerando a perda de peso (DONOHOE; RYAN; REYNOLDS, 2011; MARTIN et al., 2015; BARACOS et al., 2018).

A toxicidade da terapia antineoplásica contribui para a piora do estado nutricional do paciente, devido aos possíveis efeitos negativos na função gastrointestinal como anorexia, alteração do paladar, vômitos, náuseas, constipação, diarreia, má absorção de nutrientes e mucosites (SÁNCHEZ-LARA et al., 2013; ZIĘTARSKA et al., 2017). Ademais, a dor e fatores psicológicos como ansiedade, medo e depressão também podem interferir na ingestão alimentar e estado nutricional desses pacientes (SÁNCHEZ-TORRALVO et al., 2022).

A prevalência de desnutrição em indivíduos com câncer pode variar entre 20-80% dos casos, de acordo com o método de avaliação adotado para o diagnóstico nutricional e a localização do tumor (ARENDS et al., 2017), representando uma influência direta na evolução da doença e sua tolerância ao tratamento. Várias consequências estão associadas a desnutrição, como aumento do risco de infecções, de complicações pós-operatórias, do tempo de internação hospitalar, diminuição da qualidade de vida e da eficácia dos tratamentos, aumento dos custos hospitalares e menor expectativa de vida (HU et al., 2020; KARIN et al., 2020; WOLF et al., 2020).

A avaliação periódica do estado nutricional é recomendada para todos os pacientes em tratamento oncológico, internados ou de seguimento ambulatorial, de modo a contribuir com uma intervenção precoce e adequada. Intervenções nutricionais, podem manter ou melhorar a ingestão alimentar e minimizar os impactos metabólicos provocados pela doença e tratamentos, preservando a massa muscular e desempenho físico, reduzindo os riscos de interrupção ou diminuição de esquemas das terapias antineoplásicas e melhorando a qualidade de vida dos pacientes (ARENDS et al., 2017).

2.6. Avaliação da composição corporal no paciente com câncer

O câncer apresenta impacto na composição corporal dos pacientes, devido alterações no metabolismo energético com proteólise e lipólise aumentadas e consequente depleção muscular e perda de tecido adiposo (CORONHA; CAMILO; RAVASCO, 2011). A massa tecidual humana pode ser separada em dois compartimentos básicos: massa gorda (MG) e massa livre de gordura (MLG). A MLG é formada pelo músculo esquelético, músculo não-esquelético, órgãos, tecido conectivo, água corporal total (incluindo a intra e extracelular) e ossos. A massa

magra (MM) inclui todos os compartimentos da MLG, exceto os ossos (PRADO; HEYMSFIELD, 2014).

Embora métodos antropométricos de avaliação do estado nutricional, como o índice de massa corporal (IMC), os perímetros e as dobras cutâneas sejam mais frequentemente utilizados na prática clínica, dada a praticidade e o baixo custo dos mesmos, estes parâmetros fornecem informações imprecisas sobre a proporção de MG e MLG dos indivíduos avaliados, e podem ser influenciados por alterações provocadas pela doença (edema, ascite) (THIBAUT; GENTON; PICHARD, 2012; MARTIN et al., 2013).

A avaliação da composição corporal por métodos de imagem tem sido cada vez mais estudada. As técnicas de imagem corporal como DEXA (do inglês, *Dual-energy X-ray Absorptiometry*), TC, ressonância magnética e ultrassonografia, distinguem-se dos outros métodos pela capacidade de localização e discriminação de diferentes compartimentos corporais (TOSATO et al., 2017).

2.6.1. Avaliação de composição corporal por tomografia computadorizada

Com adoção da TC para avaliação do tumor e realização do estadiamento clínico da doença, a utilização secundária de TCs para estudar a composição corporal de pacientes com câncer cresceu exponencialmente. Atualmente a TC é considerada como o método padrão ouro para avaliação da composição corporal e é recomendada para os pacientes com câncer (MOURTZAKIS et al., 2008; PRADO; HEYMSFIELD, 2014).

O emprego da TC como método de avaliação de composição corporal sobrevém pela análise de cortes de áreas transversais que permite a quantificação dos músculos paraespinais, abdominais e psoas, obtendo-se assim o valor da massa muscular, além do tecido adiposo total, subcutâneo e visceral (DI SEBASTIANO; MOURTZAKIS, 2012). A segmentação de uma única imagem da TC ao nível da terceira vértebra lombar (L3) é o ponto de referência para avaliação (MITSIOPOULOS et al., 1998). A literatura tem mostrado que o músculo esquelético e o tecido adiposo avaliados no nível da L3 estão altamente correlacionadas com a MG e a MLG (MOURTZAKIS et al., 2008; YIP et al., 2015; ANDREOLI et al., 2016; ANJANAPPA et al., 2020).

A partir da L3 é possível identificar os tecidos corporais com base nas suas características anatômicas e diferenças nas densidades. Cada elemento de imagem, ou pixel, é definido por um coeficiente de atenuação linear relatado em unidades Hounsfield (UH). A água é definida internacionalmente como 0 UH e o ar como -1000 UH. O tecido adiposo apresenta

uma radiodensidade menor, resultando em valores de UH negativos, enquanto o músculo esquelético tem valores superiores de UH (PRADO; HEYMSFIELD, 2014).

A quantificação de tecido muscular através da imagem da L3, em particular, correlaciona-se significativamente com a musculatura corporal total, portanto tem sido bastante utilizada para detectar depleção muscular (miopenia), mesmo em pacientes com peso corporal normal ou com excesso de adiposidade (CRUZ-JENTOFT et al., 2019). O Índice de Músculo Esquelético (IME), que reflete a depleção da MME, pode ser calculado a partir da área do músculo esquelético em cm² (obtida com o auxílio de softwares especializados) dividida pela estatura em metros elevada ao quadrado.

2.6.2. Músculo esquelético e desfechos clínicos

A baixa MME têm demonstrado associação com piores desfechos em pacientes com câncer, incluindo aumento da mortalidade, toxicidade ao tratamento, infecções pós-operatórias e maior tempo de internação hospitalar (BROWN et al., 2018; SASAKI et al., 2019; OLMEZ et al., 2020; TREJO-AVILA et al., 2021). Com isso, ressalta-se a importância em identificar e quantificar essa alteração da composição corporal.

Trejo-Avila et al. realizaram uma meta-análise com pacientes portadores de CCR tratados cirurgicamente para avaliar a associação da massa muscular por TC com complicações cirúrgicas e observaram que a prevalência de baixa massa muscular foi de 37% entre os pacientes do estudo. Nessa análise a presença de baixa massa muscular foi um preditor independente associado a um elevado risco de complicações pós-operatórias graves, principalmente, cardiopulmonares e infecções. Além de aumentar o tempo de hospitalização e a mortalidade pós-operatória (TREJO-AVILA et al., 2021).

No cenário de CCR metastático, Sasaki et al. avaliaram a área do músculo esquelético em imagens de TC obtidas antes e 3 e 6 meses após a quimioterapia e demonstraram que a perda de MME em 3 meses após o tratamento foi significativamente relacionada com a incidência de eventos adversos e um preditor independente de menor sobrevida livre de progressão (SASAKI et al., 2019).

Olmez et al. (2020) relataram uma associação significativa entre a miopenia e a resposta à quimiorradioterapia neoadjuvante em pacientes com câncer retal avançado. Eles avaliaram retrospectivamente o IME em imagens de TC obtidas no momento do diagnóstico inicial de 61 pacientes que receberam quimiorradioterapia neoadjuvante para câncer retal localmente

avanzado. Seu principal achado foi que a taxa de resposta patológica completa foi significativamente maior em pacientes sem miopenia do que naqueles com miopenia.

Uma explicação metabólica para a associação entre uma menor MME e desfechos desfavoráveis pode ser a de que durante uma situação de estresse metabólico, a proteína muscular é rapidamente mobilizada para ser utilizada pelo sistema imunológico, fígado e trato gastrointestinal como fonte de aminoácidos, e o indivíduo tem essa reserva proteica diminuída (MUSCARITOLI et al., 2010). Além disso, a depleção muscular promove maior resposta inflamatória sistêmica e resistência à insulina. A desregulação metabólica e inflamatória, estimula a proliferação de células tumorais e conseqüentemente uma pior sobrevida (KROENKE et al., 2018).

3. JUSTIFICATIVA

O câncer é uma doença complexa com diversas interações de fatores responsáveis pela progressão tumoral, resistência à terapia antineoplásica e consequente óbito. A identificação de alguns desses podem ter utilidade clínica essenciais para direcionamento do manejo adequado dos pacientes com câncer. Com isso, estudos sobre novos marcadores prognósticos possuem importância estratégica para área oncológica.

Estudos apontam o tamanho do tumor como um fator prognóstico com um valor preditivo significativo. Além disso, a inflamação e a MME desempenham um papel crucial na progressão do câncer, na qualidade de vida dos pacientes, no tempo de internação, nos custos hospitalares, e têm sido amplamente considerados como fatores prognósticos. Entretanto, existe uma lacuna na literatura científica acerca da associação entre o tamanho tumoral, a MME e o perfil inflamatório, e como esses fatores associados possuem poder preditivo em pacientes com CCR.

Dessa forma, o entendimento da associação entre a MME, tamanho do tumor e inflamação, bem como, a combinação dessas variáveis para gerar indicadores mais precisos, podem contribuir para uma avaliação prognóstica adequada do paciente resultando em uma melhor estratégia de tratamento, uma adequada assistência para o planejamento dos cuidados e uso eficiente dos recursos disponíveis.

4. HIPÓTESE

O estudo apresenta as hipóteses (1) de que a MME, o tamanho tumoral e os marcadores de inflamação sistêmica possam ter alguma associação em pacientes com CCR e (2) que a MME, mensurada pela TC, poderia ser um componente de ajuste no prognóstico fornecido pelos marcadores inflamatórios e pelo tamanho do tumor em pacientes com CCR.

5. OBJETIVOS

5.1. Objetivo geral

Avaliar a associação entre a MME, inflamação sistêmica e o tamanho tumoral na predição da SG de pacientes com CCR.

5.2. Objetivos específicos

- Caracterizar o perfil demográfico, clínico e da MME de pacientes com CCR;
- Verificar a associação entre a MME com marcadores inflamatórios e o tamanho tumoral.;
- Analisar o valor prognóstico da MME, marcadores inflamatórios e tamanho tumoral na SG;
- Investigar a influência da MME sobre os marcadores inflamatórios e tamanho tumoral na predição da SG de pacientes com CCR;

6. MATERIAL E MÉTODOS

6.1. Delineamento do estudo

Estudo de coorte de caráter retrospectivo, realizado no Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, com dados secundários, obtidos mediante revisão de prontuários físicos e eletrônicos. Para a coleta dos dados foi utilizado um Formulário de Coleta de Dados (Apêndice 1), que contém informações demográficas, clínico-patológicos, de estado nutricional e exames laboratoriais.

6.2. Seleção da amostra

6.2.1. Critérios de inclusão

Foram incluídos todos os pacientes diagnosticados com CCR, com estadiamento de I a III, submetidos à ressecção cirúrgica, com imagens de TC ao nível da L3 disponíveis até 90 dias antes da cirurgia e idade igual ou superior a 20 anos, matriculados no INCA entre janeiro de 2007 até dezembro de 2015.

6.2.2. Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão consistiram em pacientes sem exames laboratoriais; com imagens de TC de baixa qualidade ou com presença de artefatos; submetidos a tratamento neoadjuvante ou cirurgia não curativa; diagnosticado com doenças infecciosa ativa, hematológica, inflamatória crônica ou autoimune; que receberam terapia hormonal ou fizeram uso de drogas imunomoduladoras; com patologia respiratória descompensada, ocorrência de insuficiência cardíaca ou infarto agudo do miocárdio nos últimos 6 meses; e que tenham recebido transfusão nos últimos 3 meses.

6.3. Variáveis do estudo

6.3.1. Variáveis clínicas e demográficas

As variáveis clínicas e demográficas pré-tratamento, coletadas diretamente do prontuário dos pacientes, foram: sexo, idade, data do diagnóstico, data do procedimento

cirúrgico, estatura, localização tumoral, tipo histológico, grau de diferenciação celular, presença de invasão, linfonodos comprometidos, estadiamento da doença (categorizado em I, II e III) e o tamanho tumoral (maior diâmetro horizontal do tumor obtido do relatório de patologia).

6.3.2. Composição corporal

Para avaliação da composição corporal, utilizou-se as imagens de TC de até 90 dias antes do início do tratamento, disponíveis no sistema eletrônico de imagens do INCA. Para cada paciente, foi selecionada apenas uma imagem na altura da L3, que foi analisada por um observador treinado e conferida por um segundo observador, com auxílio do software SliceOmatic versão 5.0 (Tomovision, Canadá), que permite demarcação específica dos tecidos, expressa em UH. Para identificação e quantificação do músculo esquelético foi utilizada a faixa de -29 a 150 UH descrita por Mitsiopoulos et al., (1998).

A figura 1 ilustra uma imagem do corte da L3 demarcando o músculo esquelético total (músculo psoas, para-espinais, quadrado lombar, abdominal transverso, oblíquo interno e externo e o reto abdominal).



Figura 1. Imagem da terceira vértebra lombar através da tomografia computadorizada para análise do músculo esquelético total (músculo psoas, para-espinais, quadrado lombar, abdominal transverso, oblíquo interno e externo e o reto abdominal)

Fonte: Imagem explicativa da amostra de estudo.

O corte transversal de músculo esquelético (cm^2) foi normalizado pelo quadrado da estatura, criando-se a variável IME, com unidade cm^2/m^2 , utilizada para avaliar a área muscular esquelética. Os valores das faixas de classificação do IME foram definidos pelos tercís

fornecidos pela análise da amostra. A menor MME foi definida de acordo com o primeiro tercil de IME (menor 46,39 cm²/m² para homens e menor 37 cm²/m² para mulheres) (Quadro 1).

Quadro 3. Resumo das variáveis de composição corporal por tomografia computadorizada.

Descrição	Variável	Classificação
Área muscular esquelética	Índice de músculo esquelético para homens	1° Tercil: <46,39 cm ² /m ² 2° Tercil: 46,39 a 53,82 cm ² /m ² 3° Tercil: >53,82 cm ² /m ²
Área muscular esquelética	Índice de músculo esquelético para mulheres	1° Tercil: <37 cm ² /m ² 2° Tercil: 37 a 43,12 cm ² /m ² 3° Tercil: >43,12 cm ² /m ²

6.3.3. Marcadores inflamatórios

O perfil inflamatório dos pacientes foi avaliado a partir da RNL, RPL, RLM, IRIS. Esses marcadores inflamatórios foram calculados com base nos dados de exames de sangue de rotina obtidos dentro de 2 semanas antes da cirurgia, que incluem contagem de neutrófilos (10⁻⁶) e linfócitos (10⁻⁶), monócitos (10⁻⁶) e de plaquetas (10⁻³). A RNL foi calculada pela razão da contagem absoluta de neutrófilos e linfócitos, a RPL, calculada pela razão da contagem absoluta de plaquetas e linfócitos, a RLM, calculada pela razão absoluta de linfócitos e monócitos, bem como o IRIS, oriundo do número absoluto de neutrófilos multiplicado pela razão absoluta de monócitos e linfócitos (QI *et al*, 2016). Estudos anteriores mostram que as RNL, RPL, RLM, IRIS mais altas, bem como a menor RLM indicam uma inflamação com maior nível de gravidade (GUO *et al.*, 2023; NASZAI; KURJAN; MAUGHAN, 2021; TAN *et al.*, 2018; ZHANG; LIU; WANG, 2020).

6.3.4. Desfecho

A SG foi calculada a partir da data da confirmação histopatológica do tumor até a data do óbito por qualquer causa registrada em prontuário ou coletada no Cadastro Nacional de Falecidos. Aqueles que permaneceram vivos após os 05 anos de seguimento foram censurados. Os pacientes que, porventura, interromperam o tratamento tiveram como data de censura o último acompanhamento médico registrado em prontuário.

6.4. Análises estatísticas

As análises estatísticas foram realizadas com IBM SPSS *Statistics for Windows program, version 25*. Os valores foram considerados estatisticamente significativos quando $P < 0,05$. O teste de Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para avaliar a distribuição das variáveis. As variáveis contínuas (IME, RNL, RPL, RLM, IRIS e tamanho tumoral) foram categorizadas utilizando tercis da análise amostral e todos os dados foram expressos como frequências absolutas (n) e porcentagens (%).

A associação entre as variáveis e as classificações de MME (menor IME e maior IME) foi explorada por meio da realização de regressões logísticas múltiplas (uma para cada variável selecionada de tamanho do tumor e inflamação sistêmica), com ajustes para idade e sexo, tendo como medidas de efeito o *odds ratio* (OR) com intervalo de confiança de 95% (IC 95%) . O grupo com menor IME foi usado como categoria de referência

As curvas de Kaplan-Meier foram usadas para avaliar a probabilidade de sobrevivência, e o teste de log-rank foi usado para comparar a diferença entre os grupos das variáveis do estudo. Adicionalmente, o modelo de risco proporcional de Cox foi utilizado para avaliar as razões de risco (HRs) com ICs de 95% das variáveis analisadas. Para análises multivariadas, foram incluídas variáveis com p valor $< 0,250$ nas regressões univariadas e variáveis baseadas na plausibilidade biológica (sexo e idade).

Para análise da SG, foram desenhados modelos múltiplos para cada variável (estadiamento no diagnóstico, tamanho tumoral, NLR, PLR, LMR e SIRI) devido a colineariedade. O modelo multivariado para avaliação da OS foi ajustado pelas variáveis: idade, sexo, grau de diferenciação, tratamento, recidiva da doença ou metástase e IME.

O poder amostral foi calculado a partir de um teste *post hoc* usando a ferramenta online: <https://clincalc.com/Stats/Power.aspx>. Foi considerado resultados dicotômicos em dois grupos independentes com erro alfa de 0,01. O poder amostral foi de 91,6% para menor IME em relação ao óbito.

O trabalho foi desenvolvido de acordo com os critérios de qualidade estabelecidos na Declaração STROBE (do inglês, *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*) (VON ELM et al., 2014).

6.5. Aspectos éticos

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do INCA, sob o registro processo: 3.826.638 e CAAE: 00994818.4.0000.5274 (Anexo 1). Por se tratar de dados secundários, coletados por revisão de prontuário, foi solicitado a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

7. RESULTADOS

Os resultados serão apresentados sob o formato de manuscrito intitulado “*Association between skeletal muscle mass, inflammatory markers and tumor size: prediction on overall survival of patients with colorectal cancer*”, que será submetido ao periódico *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*.

7.1. Manuscrito

Association between skeletal muscle mass, inflammatory markers, and tumor size: prediction on overall survival of patients with colorectal cancer.

Abstract

Background and Aims: Investigate the relationship between skeletal muscle mass (SMM), systemic inflammation and tumor size may be critical to improving the clinical management of colorectal cancer (CRC). Thus, the present study aims to evaluate the association between SMM, systemic inflammation and tumor size in predicting the overall survival of patients with CRC.

Methods: Patients diagnosed with CRC stages I to III CRC who underwent surgical resection and with computed tomography (CT) images at the level of the third lumbar vertebra available up to 90 days before surgery. CT images were used for the assessment of the skeletal muscle index (SMI). The lower SMM was defined according to the first tertile of the SMI. The highest systemic inflammation was defined by the third tertile of neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), platelet-lymphocyte ratio (PLR), lymphocyte-monocyte ratio (LMR) and systemic inflammatory response index (SIRI). Tumor size was evaluated by the largest horizontal diameter of the tumor.

Results: The results of the present study show that lower SMM was significantly associated with the presence of systemic inflammation (assessed by NLR and SIRI). In addition, SMM cannot adequately predict the survival of the evaluated patients, however SMM was able to change the predictive capacity of inflammatory markers and tumor size in patients with CRC.

Conclusion: Findings suggest an independent association between lower SMM with higher NLR and SIRI levels. Furthermore, the combination of SMM levels with NLR, SIRI and tumor size could adjust the 5-year mortality estimate for patients with CRC.

Keywords: colorectal neoplasms, skeletal muscle, tumor burden, inflammation, survival

Introduction

Cancer is widely recognized as a significant challenge in terms of global public health. In the specific context of colorectal cancer (CRC), estimates indicate it as one of the leading causes of cancer-related mortality worldwide, for both men and women [1,2]. Given this reality, identifying patients diagnosed with early-stage CRC who are at high risk of adverse treatment outcomes and premature death is a clinical priority.

Prognostic indicators focusing on the host and environmental factors have received increasing attention in various types of cancer. In this context, body composition [3,4] and systemic inflammation [5–8] have been studied as indicators that reflect the host's response to the tumor.

Due to its routine use in cancer staging, computed tomography (CT) has become the preferred method for assessing body composition for convenience [9,10]. The skeletal muscle index (SMI), obtained through image-based body composition analysis, provides an objective and reliable assessment of skeletal muscle mass (SMM). Low SMM is a predictor of unfavorable surgical outcomes, adverse treatment effects, and reduced overall survival (OS) [3,4,11–13].

Similarly, serum markers such as the neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) [5,14], platelet-lymphocyte ratio (PLR) [6], lymphocyte-monocyte ratio (LMR) [7], and systemic inflammation response index (SIRI) [8,15] have been used to reflect the systemic inflammatory status of the host and predict treatment response and survival in patients with cancer.

The relationship between muscle mass and inflammation is a complex aspect influenced by multiple factors. Pro-inflammatory cytokines and growth factors released as part of the systemic inflammatory response to the tumor exert significant catabolic effects on host metabolism, leading to muscle breakdown [16,17]. In addition, the loss of muscle mass itself can also contribute to an inflammatory state. Muscle tissue is recognized as an important secretor of substances with anti-inflammatory properties [18].

This inflammatory cycle can potentially increase tumor size and aggressiveness, compromising treatment response and impairing the transition to survival [19]. The association between tumor size and inflammation is an important aspect to consider in understanding and prognosticating cancer. Inflammation plays a crucial role in tumor development and progression, and tumor size can influence the inflammatory response in the tumor microenvironment [20].

Therefore, understanding and investigating the relationship between muscle mass, systemic inflammation, and tumor size is crucial to improve the clinical management of cancer. This approach can provide important information about the relationship of studied components, identify high-risk patients, and facilitate the development of personalized therapeutic strategies aimed at improving clinical outcomes and quality of life for cancer patients. Thus, the present study aims to evaluate the association between SMM, systemic inflammation, and tumor size and to investigate their associations in predicting the OS of patients with CRC.

Materials and methods

Study design and population

A retrospective cohort study was conducted with patients with CRC, registered between January 2007 and December 2015 at a national institute for cancer treatment in Rio de Janeiro, Brazil. All patients aged ≥ 20 years, diagnosed with stage I to III CRC, who underwent surgical resection and had CT images at the level of the third lumbar vertebra (L3) available up to 90 days before surgery, were included.

The exclusion criteria consisted of patients without laboratory tests, those with low-quality CT images or the presence of artifacts, those who underwent neoadjuvant treatment or non-curative surgery, those diagnosed with active infectious, hematological, chronic inflammatory, or autoimmune diseases, those who received hormonal therapy or used immunomodulatory drugs, those with decompensated respiratory pathology, occurrence of heart failure or acute myocardial infarction in the last 6 months, and those who received a blood transfusion in the last 3 months.

The study received approval from the Research Ethics Committee (protocol number 00994818.4.0000.5274/2018) and was written and designed according to the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) guidelines for cohort studies [21].

Analysis of skeletal muscle mass

SMM was assessed from a CT image at the L3 level, available up to 90 days before surgery. The total cross-sectional area of the psoas, paraspinal, quadratus lumborum, transversus abdominis, internal and external oblique, and rectus abdominus wall muscles at L3 was evaluated by a trained researcher and verified by a second observer using SliceOmatic software version 5.0 (Tomovision, Canada). The muscular area was defined as the pixel area

within the radiodensity range of -29 to +150 Hounsfield units (HU), which is specific to muscle tissue [9] (Supplementary figure 1).

The sum of the total skeletal muscle area (in square centimeters) obtained from the L3 analysis was normalized by height squared (in square meters) and reported as the SMI (square centimeters per square meter). Patients were categorized according to the tertiles provided by the sample analysis (Supplementary table 1). The lowest SMM was defined based on the first tertile of SMI ($<46.39 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ for men and $<37.00 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ for women).

Assessment of systemic inflammation and tumor size

Systemic inflammation was assessed through the NLR, PLR, LMR, and SIRI. SIRI was measured using the following formula: $\text{SIRI} = \text{N} \times \text{M}/\text{L}$, where N, M, and L are the total counts of neutrophils, monocytes, and lymphocytes, respectively [22]. Calculations of inflammatory markers were based on routine laboratory tests conducted up to two weeks before surgery. Previous studies have shown that higher NLR, PLR, and SIRI, as well as lower LMR, indicate more severe inflammation [8,23].

To assess tumor size, the largest horizontal diameter of the tumor was used, as recorded in the pathological report, as previously described [24–26]. This measurement provided an objective and standardized reference for the analysis and comparison of tumors among study participants.

Other covariates

Pre-treatment data were obtained through the collection of physical and electronic records. The following data were collected: age, sex, tumor location, staging, differentiation grade, type of treatment performed (exclusive surgery, adjuvant radiotherapy, adjuvant chemotherapy, adjuvant chemotherapy and radiotherapy), presence of disease recurrence or metastasis

All collected information was preceded by training of the researchers to avoid bias in the search for data in physical and electronic medical records. Additionally, we conducted regular reviews of the database to ensure data accuracy and completeness.

Overall survival

The time between the date of histopathological diagnosis and the date of death from any cause was used to define OS, with individuals alive at the end of the 5-year follow-up being

censored. Patients who, perhaps, interrupted treatment were censored by the last medical follow-up recorded in the medical record.

Statistical analyses

The analyses were performed using IBM SPSS Statistics for Windows program, version 25. Values were considered statistically significant when $p\text{-value} < 0.05$. The Kolmogorov-Smirnov test was used to assess the distribution of variables. Continuous variables (SMI, NLR, PLR, LMR, SIRI, and tumor size) were categorized using tertiles from the sample analysis, and all data were expressed as absolute frequencies (n) and percentages (%).

The association between the variables and SMM classifications (lower SMI and higher SMI) was explored by conducting multiple logistic regressions (one for each selected variable of tumor size and systemic inflammation), with adjustments for age and sex, having as effect measures the odds ratio (OR) with a confidence interval of 95% (CI 95%). The group with lower SMI was used as the reference category.

Kaplan-Meier curves were used to assess the probability of survival, and the log-rank test was used to compare differences between groups for the study variables. Additionally, the Cox proportional hazards model was used to assess hazard ratios (HRs) with 95% CIs of the analyzed variables. For multivariate analyses, variables with $p\text{-value} < 0.250$ in univariate regressions and variables based on biological plausibility (eg. sex and age) were included.

For SG analysis, multiple models were designed for each variable (staging at diagnosis, tumor size, NLR, PLR, LMR and SIRI) due to collinearity. The multivariate model for assessing OS was adjusted for the variables: age, sex, degree of differentiation, treatment, disease recurrence or metastasis, and SMI.

Sampling power was calculated from a post hoc study using the online tool: <https://clincalc.com/Stats/Power.aspx>. Dichotomous results were considered in two independent groups with an alpha error of 0.01. The sample power was 91.6% for lower SMI in relation to death.

Results

Association of demographic and clinicopathological characteristics with lower SMM

The study included 278 patients diagnosed with stage I to III CRC who underwent surgical resection (Supplementary figure 2). Most were less than 60 years old ($n = 156$; 56.1%) and female ($n = 145$; 52.2%). Regarding clinical data, most patients had the tumor located in

the colon (n = 195; 70.1%), moderate histological differentiation (n = 254; 91.4%), stage II (n = 134; 48.2%), and underwent surgery alone as treatment (n = 125; 45%), followed by adjuvant chemotherapy (n = 121; 43.5%) (data not shown).

Demographic and clinicopathological characteristics were compared according to the lower SMI. A higher NLR and SIRI were dose-response associated with the odds of lower SMI independent of sex, age, and treatment. The ORs for lower SMI were 2.09 (95% CI, 1.09-4.06) for the third NLR tertile and 2.09 (95% CI, 1.08-4.04) for the third SIRI tertile (Table 1).

Factors associated with OS of patients with CCR

Regarding OS at five years, the mean survival of the entire group was 3.97 years (± 1.63 years) and there were 93 (33.5%) deaths. Kaplan-Meier analysis showed that survival curves for lower SMI did not show a significant association with OS (p-value = 0.119) (Figure 1A). In contrast, survival analysis based on NLR (p-value < 0.001) (Figure 1B), SIRI (p-value = 0.002) (Figure 1E) and tumor size (p-value = 0.001) (Figure 1F) showed significant differences in OS. However, the inflammatory markers PLR and LMR did not show significant results (Figures 1C and 1D, respectively).

Multiple COX regression analysis (Table 2) showed similar results. When compared with the reference group (higher SMI), the HR for mortality was not significantly higher in the group with the lower SMI. However, multivariate Cox regression showed a significant increase in mortality risk for groups with a higher systemic inflammation (third tertile) of NLR (HR, 2.18; 95% CI, 1.28-3.72), SIRI (HR, 2.33; 95% CI, 1.34-4.06) and a larger tumor size (HR, 1.74; 95% CI, 1.08-2.81). In addition, staging, disease recurrence or metastasis also significantly increased the risk of mortality. On the other hand, the treatment (adjuvant chemotherapy) was considered a protective factor.

Influence of SMI on inflammatory markers and tumor size in predicting OS in patients with CCR

Table 3 shows the association of SMI with inflammatory markers and tumor size in predicting the five-year OS of patients with CCR. Interestingly, SMI modified the prognostic ability of inflammatory markers and tumor size.

Although NLR, SIRI and tumor size are markers with prognostic potential (Table 2), when combined with the group with the higher SMI, there was an annulment in their prognostic ability. On the other hand, the group with lower SMI combined NLR, SIRI and tumor size significantly increased the risk of mortality (Table 3). Lower SMI and third NLR versus NLR

tertile (HR, 3.87 vs. HR, 2.18; respectively), lower SMI and third SIRI versus SIRI tertile (HR, 4.74 vs. HR, 2.33; respectively), lower SMI and third tumor size versus tumor size (HR, 3.06 vs. HR, 1.74; respectively).

Similarly, the Kaplan-Meier survival curves showed that in the analyzes for the group with the highest SMI, NLR (p-value = 0.235), SIRI (p-value = 0.076) and tumor size (p-value = 0.067), they did not show predictive capacity for OS (figures 2A, 2C and 2E, respectively). On the other hand, OS was significantly lower in patients with lower SMI and third tertile of NLR (p-value = 0.001), SIRI (p-value = 0.001) and tumor size (p-value = 0.009) (Figures 2B, 2D and 2F, respectively).

Discussion

The results of the present study show that lower SMM was significantly associated with the presence of systemic inflammation (assessed by NLR and SIRI). In addition, SMM cannot adequately predict the survival of the evaluated patients with CRC, however SMM was able to change the predictive capacity of inflammatory markers and tumor size in patients with CRC stages I to III.

SMM has been widely treated as a prognostic factor for cancer, including CRC. However, it is important to highlight that the results of studies on the influence of SMM on the overall survival of patients with CRC have been inconsistent. Some studies suggest an association between lower SMM and worse survival [11–13], while others, like the present study, do not find this relationship [27–29].

Several factors may contribute to this lack of consensus. First, the definition of low SMM can vary across studies, making it difficult to compare results [30,31]. In addition, other clinical and demographic factors, such as age, tumor stage, comorbidities, and response to treatment, also play an important role in overall survival and may influence the results. These observations emphasize the need for an improved predictor to overcome these limitations.

Systemic inflammation has been considered an essential prognostic factor in patients with CRC [5–8] and is complementary to lower SMM. The present study identified that lower SMM was significantly associated with higher NLR and SIRI. Although the exact pathophysiology needs to be better understood, there is a relationship between systemic inflammation and functional and immune decline in patients.

NLR and SIRI are significant markers of systemic inflammation and are associated with elevated levels of several pro-inflammatory cytokines, such as IL-1, IL-6, IL-7, and IL8, in cancer patients [32]. These cytokines have the ability to degrade proteins and inhibit protein

synthesis, which can lead to loss of muscle mass and play a crucial role in the progression of cancer-related cachexia [33]. The process of muscle catabolism can also, conversely, potentiate systemic inflammation by increasing plasma levels of glutamine, which is one of the main sources of energy used by lymphocytes [34].

Although the study in question did not identify a significant association between lower SMM and larger tumor size, previous references show that larger tumors may release a great amount of tumor-specific antigens, triggering a more intense inflammatory response, with the presence of infiltrated immune cells, increased production of pro-inflammatory cytokines and consequent loss of SMM [19,35].

This close relationship may overstate and offset the prognostic power of systemic inflammation, tumor size, and lower SMM. In the current study, inflammatory markers NLR, SIRI, and tumor size were significantly associated with OS. On the other hand, when the SMM was combined with these variables, we verified that there was an adjustment in its prognostic capacity. A lower SMM combined with a higher systemic inflammation (third tertile of NLR and SIRI) and the larger tumor size, significantly increased the mortality risk of these variables.

Surprisingly, when NLR, SIRI and tumor size were combined with greater SMM, we observed that the predictive ability of these variables in relation to OS was eliminated. These findings emphasize the crucial importance of a preserved SMM to achieve better clinical outcomes in cancer patients.

Reinforcing the results found, a previous study carried out in 2,470 patients with non-metastatic CRC demonstrated that the co-occurrence of high NLR and low SMM was associated with twice the risk of mortality among patients with non-metastatic CRC [36]. In the study by Sugawara et al., [37] low SMI was reported as a powerful predictor of survival only in the high-NLR group, and not in the low-NLR group of patients with esophageal cancer.

The findings suggest that the combination of SMM criteria, systemic inflammation, and tumor size could overcome the limitations of SMM alone when trying to estimate potential mortality. However, the lower SMM still seems to have an incremental effect on OS prediction.

Despite the results, this work has some limitations. This was a retrospective study conducted at a single center and consequently, there is the possibility of inaccuracy in the collection of some data. However, it is important to emphasize that there was no lack of data that could change the results presented in the present study. Second, the inclusion criteria may induce selection bias because only patients with available CT scans were included.

Furthermore, socioeconomic status, diet and physical activity were not evaluated and could plausibly influence SMM, inflammation and mortality.

On the other hand, as strengths, the present study used CT for the evaluation of muscle abnormalities, which is recognized for its high precision for identifying the SMM, in addition to both the SMM evaluated by CT, as well as the inflammatory markers and the size of the tumor are already collected in routine care and therefore have high potential for use in clinical prognosis. However, we support the idea that a large-scale prospective study and a longer follow-up period are needed to reaffirm these results. Sequential collection of inflammatory markers, systematic monitoring and reassessment of SMM using CT would be important to validate the results.

Conclusion

In conclusion, we observed an independent association between lower SMM with higher NLR and SIRI levels. Moreover, our data showed that SMM was not a significant factor for OS. However, NLR, SIRI and tumor size were independent prognostic indicators in non-metastatic CRC. On the other hand, the presence of a lower SMM combined with systemic inflammation (assessed by NLR and SIRI) and a larger tumor size, increased the risk of mortality compared to these variables evaluated in isolation; as well as the annulment of the prognostic capacity of these variables when combined with a higher SMM. These data highlight the importance of preserving the SMM in the evaluation of patients with cancer and suggest that the SMM can help in the clinical management of patients with CRC.

Conflicts of interest

None declared

Financial disclosure

None declared

References

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2018;68:394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>.
- [2] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71:209–49. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
- [3] Abbass T, Dolan RD, Laird BJ, McMillan DC. The Relationship between Imaging-Based Body Composition Analysis and the Systemic Inflammatory Response in Patients with Cancer: A Systematic Review. *Cancers (Basel)* 2019;11:1304. <https://doi.org/10.3390/cancers11091304>.
- [4] Meyer H-J, Strobel A, Wienke A, Surov A. Prognostic Role of Low-Skeletal Muscle Mass on Staging Computed Tomography in Metastasized Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Colorectal Cancer* 2022;21:e213–25. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2022.03.005>.
- [5] Naszai M, Kurjan A, Maughan TS. The prognostic utility of pre-treatment neutrophil-to-lymphocyte-ratio (NLR) in colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Med* 2021;10:5983–97. <https://doi.org/10.1002/cam4.4143>.
- [6] Guo G, Hu X, Gao T, Zhou H, Li B, Zhou C, et al. Potential impact of platelet-to-lymphocyte ratio on prognosis in patients with colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Front Surg* 2023;10:1139503. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2023.1139503>.
- [7] Tan D, Fu Y, Tong W, Li F. Prognostic significance of lymphocyte to monocyte ratio in colorectal cancer: A meta-analysis. *Int J Surg* 2018;55:128–38. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2018.05.030>.
- [8] Zhang Y, Liu F, Wang Y. Evidence of the Prognostic Value of Pretreatment Systemic Inflammation Response Index in Cancer Patients: A Pooled Analysis of 19 Cohort Studies. *Dis Markers* 2020;2020:8854267. <https://doi.org/10.1155/2020/8854267>.
- [9] Mitsiopoulos N, Baumgartner RN, Heymsfield SB, Lyons W, Gallagher D, Ross R. Cadaver validation of skeletal muscle measurement by magnetic resonance imaging and computerized tomography. *Journal of Applied Physiology* 1998;85:115–22. <https://doi.org/10.1152/jappl.1998.85.1.115>.
- [10] Mourtzakis M, Prado CMM, Lieffers JR, Reiman T, McCargar LJ, Baracos VE. A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care. *Appl Physiol Nutr Metab* 2008;33:997–1006. <https://doi.org/10.1139/H08-075>.
- [11] Tamagawa H, Aoyama T, Iguchi K, Fujikawa H, Sawazaki S, Sato T, et al. Preoperative evaluation of skeletal muscle mass in the risk assessment for the short-term outcome of elderly

colorectal cancer patients undergoing colectomy. *Mol Clin Oncol* 2018;8:779–84. <https://doi.org/10.3892/mco.2018.1607>.

[12] van Vugt JLA, Coebergh van den Braak RRJ, Lalmahomed ZS, Vrijland WW, Dekker JWT, Zimmerman DDE, et al. Impact of low skeletal muscle mass and density on short and long-term outcome after resection of stage I-III colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2018;44:1354–60. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.05.029>.

[13] Gallois C, Bourillon C, Auclin E, Artru P, Lièvre A, Lecomte T, et al. Skeletal muscle loss during chemotherapy and its association with survival and systemic treatment toxicity in metastatic colorectal cancer: An AGEO prospective multicenter study. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2021;45:101603. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2020.101603>.

[14] Silva TH, Schilithz AOC, Peres WAF, Murad LB. Neutrophil-lymphocyte ratio and nutritional status are clinically useful in predicting prognosis in colorectal cancer patients. *Nutrition and Cancer* 2020;72:1345–54. <https://doi.org/10.1080/01635581.2019.1679198>.

[15] Murad LD, Silva T de Q, Schilithz AOC, Monteiro MC, Murad LB, Fialho E. Body Mass Index Alters the Predictive Value of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Systemic Inflammation Response Index in Laryngeal Squamous Cell Carcinoma Patients. *Nutrition and Cancer* 2021:1–9. <https://doi.org/10.1080/01635581.2021.1952447>.

[16] Bano G, Trevisan C, Carraro S, Solmi M, Luchini C, Stubbs B, et al. Inflammation and sarcopenia: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2017;96:10–5. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.11.006>.

[17] Reisinger KW, Derikx JPM, van Vugt JLA, Von Meyenfeldt MF, Hulsewé KW, Olde Damink SWM, et al. Sarcopenia is associated with an increased inflammatory response to surgery in colorectal cancer. *Clinical Nutrition* 2016;35:924–7. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2015.07.005>.

[18] Kalinkovich A, Livshits G. Sarcopenic obesity or obese sarcopenia: A cross talk between age-associated adipose tissue and skeletal muscle inflammation as a main mechanism of the pathogenesis. *Ageing Res Rev* 2017;35:200–21. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.09.008>.

[19] Suner A, Carr BI. Platelet-to-lymphocyte and neutrophil-to-lymphocyte ratios predict tumor size and survival in HCC patients: Retrospective study. *Annals of Medicine and Surgery* 2020;58:167–71. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2020.08.042>.

[20] Gonçalves VM, Suhm E-M, Ries V, Skardelly M, Tabatabai G, Tatagiba M, et al. Macrophage and Lymphocyte Infiltration Is Associated with Volumetric Tumor Size but Not with Volumetric Growth in the Tübingen Schwannoma Cohort. *Cancers* 2021;13:466. <https://doi.org/10.3390/cancers13030466>.

[21] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies. *International Journal of Surgery* 2014;12:1495–9.

[22] Qi Q, Zhuang L, Shen Y, Geng Y, Yu S, Chen H, et al. A novel systemic inflammation response index (SIRI) for predicting the survival of patients with pancreatic cancer after

chemotherapy: SIRI Predicts Survival of PDAC. *Cancer* 2016;122:2158–67. <https://doi.org/10.1002/cncr.30057>.

[23] Kumarasamy C, Sabarimurugan S, Madurantakam RM, Lakhotiya K, Samiappan S, Baxi S, et al. Prognostic significance of blood inflammatory biomarkers NLR, PLR, and LMR in cancer-A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e14834. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014834>.

[24] Saha S, Shaik M, Johnston G, Saha SK, Berbiglia L, Hicks M, et al. Tumor size predicts long-term survival in colon cancer: an analysis of the National Cancer Data Base. *The American Journal of Surgery* 2015;209:570–4. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2014.12.008>.

[25] Huang B, Feng Y, Zhu L, Xu T, Huang L, Cai G. Smaller tumor size is associated with poor survival in stage II colon cancer: An analysis of 7,719 patients in the SEER database. *International Journal of Surgery* 2016;33:157–63. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2016.07.073>.

[26] Yasui M, Takemasa I, Miyake Y, Hata T, Ikeda M, Miyake Y, et al. Tumor Size as an Independent Risk Factor for Postoperative Complications in Laparoscopic Low Anterior Resection for Advanced Rectal Cancer: A Multicenter Japanese Study. *Surgical Laparoscopy, Endoscopy & Percutaneous Techniques* 2017;27:98–103. <https://doi.org/10.1097/SLE.0000000000000377>.

[27] Nakanishi R, Oki E, Sasaki S, Hirose K, Jogo T, Edahiro K, et al. Sarcopenia is an independent predictor of complications after colorectal cancer surgery. *Surg Today* 2018;48:151–7. <https://doi.org/10.1007/s00595-017-1564-0>.

[28] Oh RK, Ko HM, Lee JE, Lee KH, Kim JY, Kim JS. Clinical impact of sarcopenia in patients with colon cancer undergoing laparoscopic surgery. *Ann Surg Treat Res* 2020;99:153–60. <https://doi.org/10.4174/astr.2020.99.3.153>.

[29] Meyer YM, Galjart B, Waalboer RB, Olthof PB, Vugt JLA van, Grünhagen DJ, et al. Absence of association between CT-assessed skeletal muscle mass and long-term oncological outcomes after curative therapy for colorectal liver metastasis. *HPB* 2022;24:1711–9. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2022.04.009>.

[30] Prado CMM, Lieffers JR, McCargar LJ, Reiman T, Sawyer MB, Martin L, et al. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol* 2008;9:629–35. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70153-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70153-0).

[31] Martin L, Birdsell L, MacDonald N, Reiman T, Clandinin MT, McCargar LJ, et al. Cancer Cachexia in the Age of Obesity: Skeletal Muscle Depletion Is a Powerful Prognostic Factor, Independent of Body Mass Index. *JCO* 2013;31:1539–47. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.45.2722>.

[32] Tuomisto AE, Mäkinen MJ, Väyrynen JP. Systemic inflammation in colorectal cancer: Underlying factors, effects, and prognostic significance. *World J Gastroenterol* 2019;25:4383–404. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i31.4383>.

[33] Baracos VE. Regulation of skeletal-muscle-protein turnover in cancer-associated cachexia. *Nutrition* 2000;16:1015–8. [https://doi.org/10.1016/s0899-9007\(00\)00407-x](https://doi.org/10.1016/s0899-9007(00)00407-x).

- [34] Hensley CT, Wasti AT, DeBerardinis RJ. Glutamine and cancer: cell biology, physiology, and clinical opportunities. *J Clin Invest* 2013;123:3678–84. <https://doi.org/10.1172/JCI69600>.
- [35] Crozier JE, McMillan DC, McArdle CS, Angerson WJ, Anderson JH, Horgan PG, et al. Tumor size is associated with the systemic inflammatory response but not survival in patients with primary operable colorectal cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:2288–91. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2006.04792.x>.
- [36] Cespedes Feliciano EM, Kroenke CH, Meyerhardt JA, Prado CM, Bradshaw PT, Kwan ML, et al. Association of Systemic Inflammation and Sarcopenia With Survival in Nonmetastatic Colorectal Cancer: Results From the C SCANS Study. *JAMA Oncol* 2017;3:e172319. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.2319>.
- [37] Sugawara K, Yagi K, Uemura Y, Okumura Y, Nishida M, Aikou S, et al. Associations of Systemic Inflammation and Sarcopenia With Survival of Esophageal Carcinoma Patients. *Ann Thorac Surg* 2020;110:374–82. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2020.03.013>.

Table 1. Logistic regression analyses of demographic and clinicopathological characteristics associated with lower skeletal muscle mass^a among colorectal cancer patients (n = 278).

Variables	Total n (%)	Univariate Analysis			Multivariate Analysis ^b		
		OR	95% CI	p-value	OR	95% CI	p-value
Age (years)^{bc}							
<65	156 (56.1)	Ref.	-	-	Ref.	-	-
≥65	122 (43.9)	1.45	0.88-2.39	0.149	1.51	0.88-2.57	0.130
Sex^{bc}							
Female	145 (52.2)	Ref.	-	-	Ref.	-	-
Male	133 (47.8)	0.99	0.60-1.65	0.997	0.93	0.55-1.56	0.782
Tumor location							
Colon	195 (70.1)	Ref.	-	-			
Rectum	83 (29.9)	1.21	0.71-2.08	0.481			
Differentiation degree							
Well differentiated	7 (2.5)	Ref.	-	-			
Moderately differentiated	254 (91.4)	1.19	0.23-0.627	0.836			
Poorly differentiated	17 (6.1)	2.22	0.33-14.80	0.409			
Staging at diagnosis							
I	21 (7.6)	Ref.	-	-			
II	134 (48.2)	0.98	0.37-2.59	0.964			
III	123 (44.2)	1.00	0.37-2.67	1.000			
Disease recurrence or metastasis							
No	201 (72.3)	Ref.	-	-			
Yes	77 (27.7)	0.88	0.50-1.55	0.673			
Tumor size^c							
1st tertile: 0 to 4.9 cm	113 (40.6)	Ref.	-	-	Ref.	-	-
2nd tertile: 5.0 to 6.9 cm	77 (27.7)	0.70	0.36-1.34	0.285	0.66	0.34-1.29	0.228
3rd tertile: ≥7.0 cm	88 (31.7)	1.55	0.87-2.77	0.137	1.36	0.73-2.52	0.328
NLR^{e,d}							
1st tertile: 0 to 2.16	94 (33.8)	Ref.	-	-	Ref.	-	-
2nd tertile: 2.17 to 3.59	91 (32.7)	1.44	0.76-2.75	0.264	1.28	0.65-2.49	0.474
3rd tertile: ≥3.60	93 (33.5)	2.33	1.25-4.35	0.008	2.09	1.09-4.06	0.027

PLR ^{c,e}							
1st tertile: 0 to 129.59	92 (33.1)	Ref.	-	-	Ref.	-	-
2nd tertile: 129.60 to 200.38	93 (33.5)	1.65	0.87-3.11	0.122	1.73	0.89-3.35	0.101
3rd tertile: \geq 200.39	93 (33.5)	1.89	1.01-3.56	0.047	1.81	0.92-3.54	0.083
LMR ^{e,f}							
1st tertile: 0 to 2.24	93 (33.5)	1.59	0.86-2.93	0.137	1.53	0.79-2.92	0.201
2nd tertile: 2.25 to 3.52	93 (33.5)	1.04	0.55-1.95	0.910	0.95	0.49-1.82	0.880
3rd tertile: \geq 3.53	92 (33.1)	Ref.	-	-	Ref.	-	-
SIRI ^{e,g}							
1st tertile: 0 to 1261.32	92 (33.1)	Ref.	-	-	Ref.	-	-
2nd tertile: 1261.33 to 2539.75	94 (33.8)	1.20	0.63-2.28	0.574	1.11	0.57-2.15	0.761
3rd tertile: \geq 2539.76	92 (33.1)	2.18	1.17-4.06	0.014	2.09	1.08-4.04	0.029

Abbreviations: OR, Odds ratio; CI, confidence interval; SMI, Skeletal muscle index; LMR, Lymphocyte-to-monocyte ratio; NLR, Neutrophil-to-lymphocyte ratio; PLR, Platelet-to-lymphocyte ratio; SIRI, Systemic inflammation response index; Ref, reference

^aLower skeletal muscle mass is defined using the first tertile of the SMI of the population, SMI < 46.39 and < 37.00 c²/m² for men and women, respectively.

^b Variables based on biological plausibility.

^c Variables with p value <0.250 in univariate regressions.

^{d,e,f,g} Four multiple models were made to avoid multicollinearity between inflammatory markers.

OR multivariate logistic regression analyses were adjusted by age, sex, tumor size, and ^dNLR or ^ePLR or ^fLMR or ^gSIRI.

Table 2. Predictive factors associated with overall survival of colorectal cancer patients (n = 278)

Variables	Univariate Analysis			Multivariate Analysis		
	HR	95% CI	p-value	HR	95% CI	p-value
Age (years)^{ac}						
<65	Ref.	-	-	Ref.	-	-
≥65	1.07	0.71-1.61	0.735	1.13	0.74-1.74	0.566
Sex^{ac}						
Female	Ref.	-	-	Ref.	-	-
Male	1.17	78-176	0.438	1.39	0.91-2.10	0.123
Tumor location						
Colon	Ref.	-	-			
Rectum	1.15	0.75-1.77	0.524			
Differentiation degree^{bc}						
Well differentiated	Ref.	-	-	Ref.	-	-
Moderately differentiated	2.85	0.39-20.47	0.298	3.04	0.42-22.20	0.371
Poorly differentiated	3.67	0.45-29.82	0.224	4.02	0.48-33.79	0.317
Staging at diagnosis^{bc}						
I	Ref.	-	-	Ref.	-	-
II	1.35	0.41-4.48	0.618	1.65	0.49-5.50	0.417
III	4.61	1.45-14.68	0.010	6.25	1.85-21.09	0.003
Treatment^{bc}						
Exclusive Surgery	Ref.	-	-	Ref.	-	-
Adjuvant radiotherapy	1.09	0.15-7.95	0.935	0.38	0.05-2.91	0.355
Adjuvant chemotherapy	1.32	0.84-2.09	0.229	0.33	0.17-0.63	0.001
Radiotherapy and adjuvant chemotherapy	2.07	1.14-3.79	0.017	0.54	0.26-1.14	0.109
Disease recurrence or metastasis^{bc}						
No	Ref.	-	-	Ref.	-	-
Yes	3.19	2.12-4.79	<0.001	3.44	2.05-5.80	<0.001
SMI^{bc}						
Higher (2nd to 3rd tertile)	Ref.	-	-	Ref.	-	-
Lower (1st tertile)	1.39	0.92-2.12	0.121	1.11	0.71-1.75	0.642

Tumor size^{bd}						
1st tertile: 0 to 4.9 cm	Ref.	-	-	Ref.	-	-
2nd tertile: 5.0 to 6.9 cm	0.74	0.42-1.32	0.309	0.74	0.41-1.32	0.305
3rd tertile: ≥ 7.0 cm	1.92	1.22-3.04	0.005	1.74	1.08-2.81	0.021
NLR^{be}						
1st tertile: 0 to 2.16	Ref.	-	-	Ref.	-	-
2nd tertile: 2.17 to 3.59	1.37	0.79-2.40	0.264	1.12	0.63-1.99	0.689
3rd tertile: ≥ 3.60	2.55	1.53-4.27	<0.000	2.18	1.28-3.72	0.004
PLR^{bf}						
1st tertile: 0 to 129.59	Ref.	-	-	Ref.	-	-
2nd tertile: 129.60 to 200.38	1.20	0.72-2.01	0.486	0.79	0.45-1.37	0.410
3rd tertile: ≥ 200.39	1.45	0.88-2.40	0.145	1.04	0.61-1.78	0.875
LMR^{bg}						
1st tertile: 0 to 2.24	1.81	1.09-3.01	0.021	1.41	0.83-2.40	0.203
2nd tertile: 2.25 to 3.52	1.27	0.75-2.16	0.376	1.04	0.60-1.79	0.894
3rd tertile: ≥ 3.53	Ref.	-	-	Ref.	-	-
SIRI^{bh}						
1st tertile: 0 to 1261.32	Ref.	-	-	Ref.	-	-
2nd tertile: 1261.33 to 2539.75	1.79	1.03-3.13	0.039	1.45	0.82-2.57	0.193
3rd tertile: ≥ 2539.76	2.56	1.49-4.38	0.001	2.33	1.34-4.06	0.003

Abbreviations: HR, Hazard ratio; CI, confidence interval; SMI, Skeletal muscle index; LMR, Lymphocyte-to-monocyte ratio; NLR, Neutrophil-to-lymphocyte ratio; PLR, Platelet-to-lymphocyte ratio; SIRI, Systemic inflammation response index; Ref, reference

^a Variables based on biological plausibility.

^b Variables with p value <0.250 in univariate regressions.

^{c,d,e,f,g,h} Six multiple models were made to avoid multicollinearity.

^c HR for multivariate Cox regression analyses were adjusted by age, sex, differentiation degree, treatment, disease recurrence or metastasis, SMI, staging at diagnosis or ^d tumor size

HR for multivariate Cox regression analyses were adjusted by age, sex, differentiation degree, treatment, disease recurrence or metastasis, SMI, staging at diagnosis and ^eNLR or ^fPLR or ^gLMR or ^hSIRI.

Table 3. Association of skeletal muscle index with inflammatory markers and tumor size to predict five-year overall survival in patients with colorectal cancer (n = 278)

Variables ^{ab}	Categories	Univariate Analysis			Multivariate Analysis		
		HR	95% CI	p-value	HR	95% CI	p-value
Lower SMI ^c	Tumor size (1st tertile: 0 to 4.9 cm)	Ref.	-	-	Ref.	-	-
	Tumor size (2 nd tertile: 5.0 to 6.9 cm)	1.00	0.34-2.99	0.993	1.10	0.36-3.36	0.864
	Tumor size (3rd tertile: ≥7.0 cm)	2.77	1.26-6.07	0.011	3.06	1.36-6.88	0.007
Higher SMI ^d	Tumor size (1st tertile: 0 to 4.9 cm)	Ref.	-	-	Ref.	-	-
	Tumor size (2nd tertile: 5.0 to 6.9 cm)	0.66	0.33-1.29	0.225	0.60	0.30-1.20	0.152
	Tumor size (3rd tertile: ≥7.0 cm)	1.46	0.81-2.62	0.205	1.11	0.59-2.08	0.748
Lower SMI ^e	NLR (1st tertile: 0 to 2.16)	Ref.	-	-	Ref.	-	-
	NLR (2nd tertile: 2.17 to 3.59)	1.69	0.51-5.63	0.389	1.22	0.36-4.19	0.748
	NLR (3rd tertile: ≥3.60)	4.80	1.65-13.93	0.004	3.87	1.29-11.55	0.015
Higher SMI ^f	NLR (1st tertile: 0 to 2.16)	Ref.	-	-	Ref.	-	-
	NLR (2nd tertile: 2.17 to 3.59)	1.31	0.69-2.47	0.405	1.19	0.61-2.33	0.602
	NLR (3rd tertile: ≥3.60)	1.73	0.31-3.26	0.093	1.67	0.87-3.23	0.123
Lower SMI ^g	PLR (1st tertile: 0 to 129.59)	Ref.	-	-	Ref.	-	-
	PLR (2nd tertile: 129.60 to 200.38)	0.96	0.36-2.53	0.940	0.59	0.20-1.70	0.332
	PLR (3rd tertile: ≥200.39)	1.89	0.76-4.38	0.176	1.21	0.48-3.06	0.682
Higher SMI ^h	PLR (1st tertile: 0 to 129.59)	Ref.	-	-	Ref.	-	-
	PLR (2nd tertile: 129.60 to 200.38)	1.31	0.71-2.41	0.390	0.86	0.45-1.66	0.661
	PLR (3rd tertile: ≥200.39)	1.12	0.58-2.13	0.740	0.74	0.36-1.50	0.405
Lower SMI ⁱ	LMR (1st tertile: 0 to 2.24)	2.02	0.91-4.48	0.082	1.74	0.76-3.98	0.192
	LMR (2nd tertile: 2.25 to 3.52)	0.77	0.28-2.06	0.601	0.66	0.24-1.79	0.413
	LMR (3rd tertile: ≥3.53)	Ref.	-	-	Ref.	-	-
Higher SMI ^j	LMR (1st tertile: 0 to 2.24)	1.55	0.79-3.02	0.194	1.27	0.63-2.57	0.499
	LMR (2nd tertile: 2.25 to 3.52)	1.58	0.84-2.99	0.158	1.13	0.58-2.21	0.711
	LMR (3rd tertile: ≥3.53)	Ref.	-	-	Ref.	-	-
Lower SMI ^k	SIRI (1st tertile: 0 to 1261.32)	Ref.	-	-	Ref.	-	-
	SIRI (2nd tertile: 1261.33 to 2539.75)	1.22	0.39-3.86	0.729	1.67	0.49-5.70	0.413
	SIRI (3rd tertile: ≥2539.76)	3.76	1.43-9.93	0.007	4.74	1.69-13.25	0.003
Higher SMI ^l	SIRI (1st tertile: 0 to 1261.32)	Ref.	-	-	Ref.	-	-
	SIRI (2nd tertile: 1261.33 to 2539.75)	2.04	1.08-3.85	0.028	1.53	0.79-2.94	0.201
	SIRI (3rd tertile: ≥2539.76)	1.73	0.86-3.46	0.122	1.69	0.82-3.46	0.150

Abbreviations: HR, Hazard ratio; CI, confidence interval; SMI, Skeletal muscle index; LMR, Lymphocyte-to-monocyte ratio; NLR, Neutrophil-to-lymphocyte ratio; PLR, Platelet-to-lymphocyte ratio; SIRI, Systemic inflammation response index; Ref, reference

^aLower skeletal muscle mass is defined using the first tertile of the SMI of the population, SMI < 46.39 and < 37.00 c²/m² for men and women, respectively.

^bHigher skeletal muscle mass is defined using the second and third tertile of the SMI of the population, SMI ≥ 46.39 and ≥ 37.00 c²/m² for men and women, respectively.

^{c,d,e,f,g,h,i,j,k,l} Ten multiple models were made to avoid multicollinearity

^{c,d} HR for multivariate Cox regression analyses were adjusted by age, sex, differentiation degree, treatment, disease recurrence or metastasis and ^elower SMI (associated with tumor size) or ^dhigher SMI (associated with tumor size).

^{e,f} HR for multivariate Cox regression analyses were adjusted by age, sex, differentiation degree, staging at diagnosis, treatment, disease recurrence or metastasis and ^elower SMI (associated with NLR) or ^fhigher SMI (associated with NLR).

^{g,h} HR for multivariate Cox regression analyses were adjusted by age, sex, differentiation degree, staging at diagnosis, treatment, disease recurrence or metastasis and ^glower SMI (associated with PLR) or ^hhigher SMI (associated with PLR).

^{i,j} HR for multivariate Cox regression analyses were adjusted by age, sex, differentiation degree, staging at diagnosis, treatment, disease recurrence or metastasis and ⁱlower SMI (associated with LMR) or ^jhigher SMI (associated with LMR).

^{k,l} HR for multivariate Cox regression analyses were adjusted by age, sex, differentiation degree, staging at diagnosis, treatment, disease recurrence or metastasis and ^klower SMI (associated with SIRI) or ^lhigher SMI (associated with SIRI).

Supplementary table 1. Ranges of skeletal muscle index classification

Variable	Classification
SMI for men	1st tertile: <46.39 cm ² /m ²
	2nd tertile: 46.39 to 53.82 cm ² /m ²
	3rd tertile: >53.82 cm ² /m ²
SMI for women	1st tertile: <37.00 cm ² /m ²
	2nd tertile: 37.00 to 43.12 cm ² /m ²
	3rd tertile: >43.12 cm ² /m ²

Abbreviations: SMI, Skeletal muscle index;

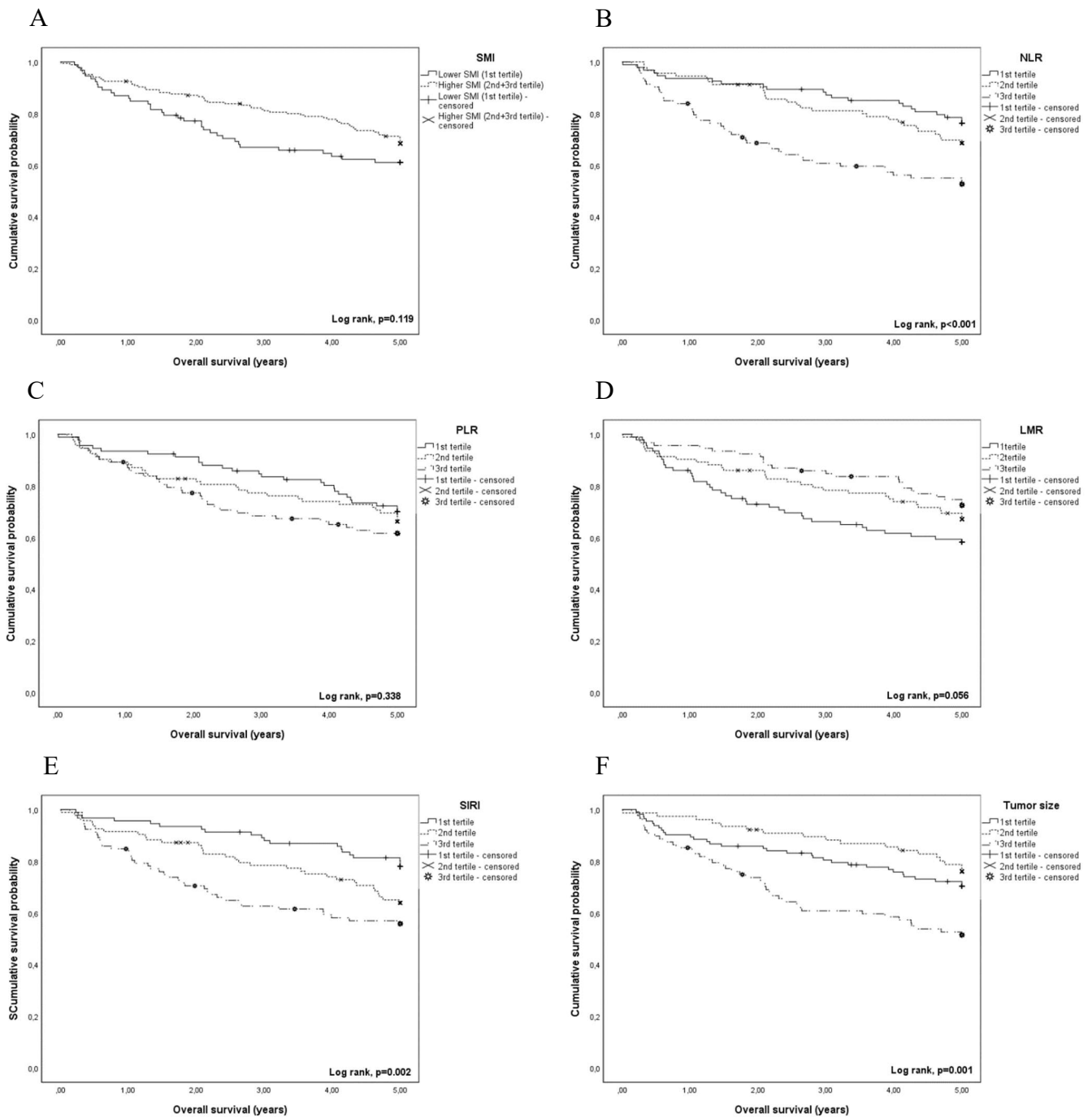


Figure 1. Kaplan Meier curve for 5-year overall survival according to: (A) SMI; (B) NLR; (C) PLR; (D) LMR; (E) SIRI; (F) tumor size.

Note: SMI, Skeletal muscle index; LMR, Lymphocyte-to-monocyte ratio; NLR, Neutrophil-to-lymphocyte ratio; PLR, Platelet-to-lymphocyte ratio; SIRI, Systemic inflammation response index

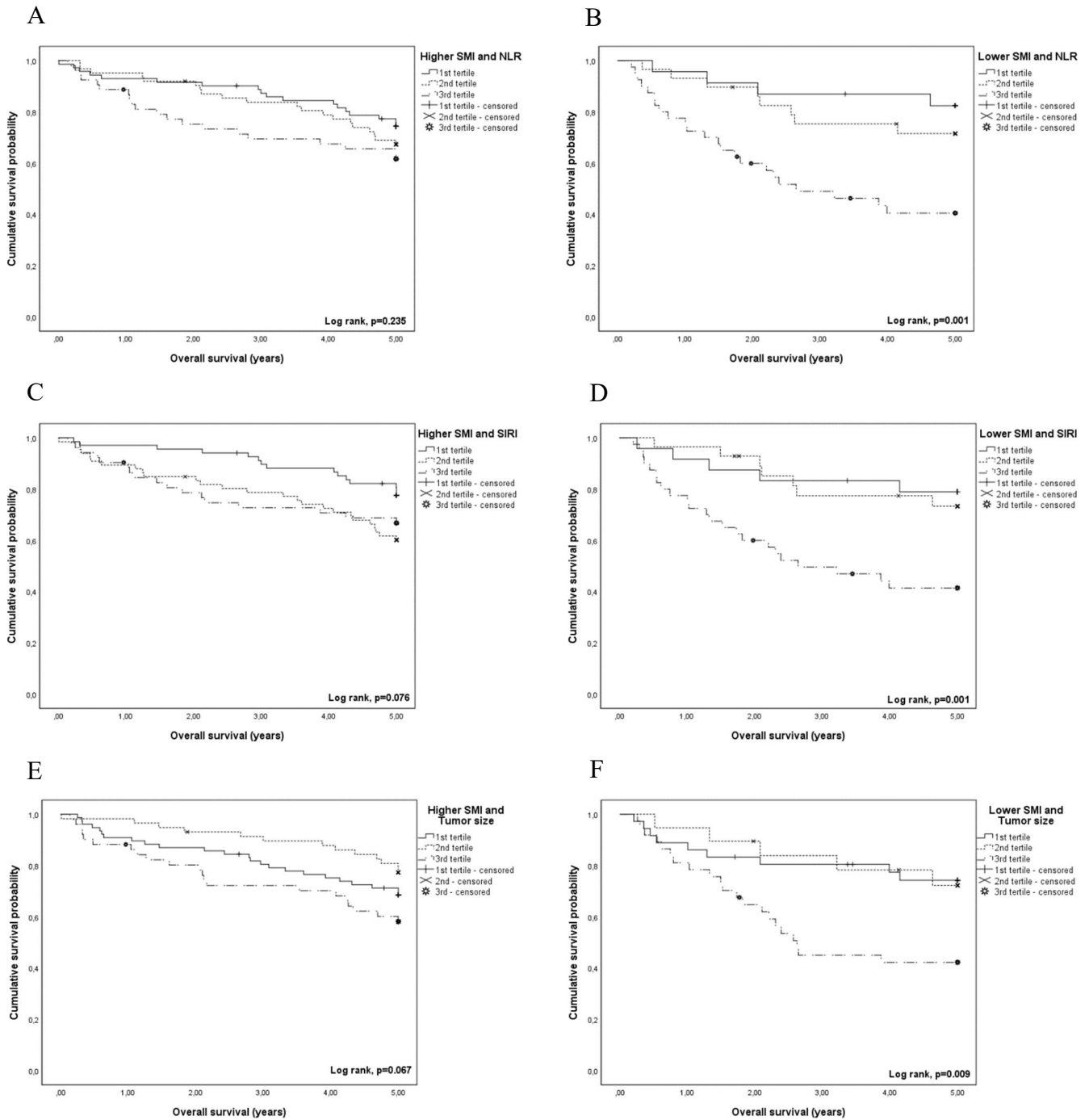


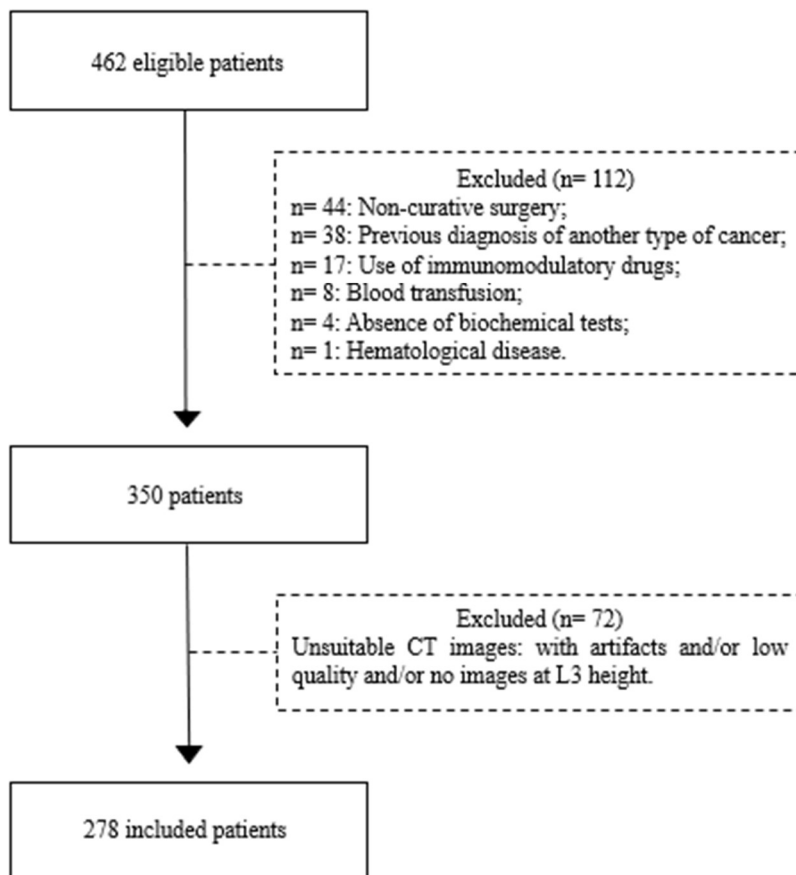
Figure 2. Kaplan Meier curve for 5-year overall survival according to: (A) Higher SMI and NLR; (B) Lower SMI and NLR; (C) Higher SMI and SIRI; (D) Lower SMI and SIRI; (E) Higher SMI and tumor size; (F) Lower SMI and tumor size.

Note: SMI, Skeletal muscle index; LMR, Lymphocyte-to-monocyte ratio; NLR, Neutrophil-to-lymphocyte ratio; PLR, Platelet-to-lymphocyte ratio; SIRI, Systemic inflammation response index



Supplementary figure 1. Computed tomography image of the third lumbar vertebrae for analysis of the total skeletal muscle (psoas, paraspinal, quadratus lumborum, transversus abdominis, internal and external oblique, and rectus abdominis).

Fonte: Explanatory image of our sample.



Supplementary figure 2. Flow chart of study selection

Note: CT, computed tomography, L3, Third lumbar vertebra

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente dissertação investigou a associação entre MME, marcadores inflamatórios e tamanho tumoral na predição da SG de pacientes com CCR. As principais conclusões desse estudo de acordo com o manuscrito elaborado foram:

- Associação independente entre a menor MME com níveis mais elevados de RNL e IRIS;
- A MME não foi um fator significativo para SG. No entanto, RNL, IRIS e tamanho do tumor foram indicadores prognósticos independentes em CCR não metastático;
- A presença de uma menor MME combinada com inflamação sistêmica (avaliada por RNL e IRIS) e um maior tamanho tumoral aumentou o risco de mortalidade em comparação com essas variáveis avaliadas isoladamente; bem como a anulação da capacidade prognóstica dessas variáveis quando combinadas com uma maior MME.

Esses achados ressaltam a importância da preservação da MME na avaliação de pacientes com câncer e sugerem que a MME pode desempenhar um papel relevante no manejo clínico de pacientes com CCR. Essas informações podem ser úteis para desenvolver estratégias terapêuticas mais eficazes e personalizadas, visando melhorar os resultados clínicos e a sobrevida desses pacientes.

No entanto, é importante destacar que mais estudos são necessários para aprofundar a compreensão sobre a relação entre a MME, a inflamação sistêmica e o tamanho tumoral, assim como para validar esses achados em diferentes pacientes com CCR.

REFERÊNCIAS

A, K. et al. Change in weight and waist circumference and risk of colorectal cancer: results from the Melbourne Collaborative Cohort Study. **BMC cancer**, v. 16, 25 fev. 2016.

ABBASS, T. et al. The Relationship between Imaging-Based Body Composition Analysis and the Systemic Inflammatory Response in Patients with Cancer: A Systematic Review. **Cancers**, v. 11, n. 9, p. 1304, 4 set. 2019.

ALEXANDER, M. et al. Tumour size and overall survival among surgically treated patients with non-metastatic colon cancer in the U.S. Military Health System. **Colorectal Disease: The Official Journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland**, v. 23, n. 1, p. 192–199, jan. 2021.

ALMASAUDI, A. S. et al. The relation between Malnutrition Universal Screening Tool (MUST), computed tomography–derived body composition, systemic inflammation, and clinical outcomes in patients undergoing surgery for colorectal cancer. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 110, n. 6, p. 1327–1334, 1 dez. 2019.

AMERICAN CANCER SOCIETY. **Colorectal Cancer Early Detection | Colorectal Cancer Diagnosis & Staging**. Disponível em: <<https://www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer/detection-diagnosis-staging.html>>. Acesso em: 21 jun. 2022.

AMIN, M. B. et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging: The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 67, n. 2, p. 93–99, mar. 2017.

ANDREOLI, A. et al. Body composition in clinical practice. **European Journal of Radiology**, v. 85, n. 8, p. 1461–1468, ago. 2016.

ANJANAPPA, M. et al. Sarcopenia in cancer: Risking more than muscle loss. **Technical Innovations & Patient Support in Radiation Oncology**, v. 16, p. 50–57, dez. 2020.

ARENDS, J. et al. ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition. **Clinical Nutrition**, v. 36, n. 5, p. 1187–1196, out. 2017.

ARNETH, B. Tumor Microenvironment. **Medicina (Kaunas, Lithuania)**, v. 56, n. 1, p. E15, 30 dez. 2019.

ARVELO, F.; SOJO, F.; COTTE, C. Biology of colorectal cancer. **Ecancermedicalscience**, v. 9, p. 520, 2015.

BAEK, S. K. et al. Evaluating the recent developments in palliative chemotherapy for metastatic colorectal cancer. **The Korean Journal of Internal Medicine**, v. 34, n. 6, p. 1188–1196, nov. 2019.

BAGNARDI, V. et al. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose-response meta-analysis. **British Journal of Cancer**, v. 112, n. 3, p. 580–593, 3 fev. 2015.

BALKWILL, F.; MANTOVANI, A. Inflammation and cancer: back to Virchow? **Lancet (London, England)**, v. 357, n. 9255, p. 539–545, 17 fev. 2001.

BANO, G. et al. Inflammation and sarcopenia: A systematic review and meta-analysis. **Maturitas**, v. 96, p. 10–15, 1 fev. 2017.

BARACOS, V. E. Regulation of skeletal-muscle-protein turnover in cancer-associated cachexia. **Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)**, v. 16, n. 10, p. 1015–1018, out. 2000.

BARACOS, V. E. et al. Cancer-associated cachexia. **Nature Reviews. Disease Primers**, v. 4, p. 17105, 18 jan. 2018.

BIAGI, J. J. et al. Association between time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. **JAMA**, v. 305, n. 22, p. 2335–2342, 8 jun. 2011.

BILLER, L. H.; SCHRAG, D. Diagnosis and Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: A Review. **JAMA**, v. 325, n. 7, p. 669–685, 16 fev. 2021.

BOTTERI, E. et al. Smoking and colorectal cancer: a meta-analysis. **JAMA**, v. 300, n. 23, p. 2765–2778, 17 dez. 2008.

BRAY, F. et al. 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.

BRENNER, H. et al. Expected long-term impact of the German screening colonoscopy programme on colorectal cancer prevention: Analyses based on 4,407,971 screening colonoscopies. **European Journal of Cancer**, v. 51, n. 10, p. 1346–1353, 1 jul. 2015.

BROWN, J. C. et al. The deterioration of muscle mass and radiodensity is prognostic of poor survival in stage I-III colorectal cancer: a population-based cohort study (C-SCANS). **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 9, n. 4, p. 664–672, ago. 2018.

BUCCAFUSCA, G. et al. Early colorectal cancer: diagnosis, treatment and survivorship care. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, v. 136, p. 20–30, 1 abr. 2019.

CASTAÑO-MILLA, C.; CHAPARRO, M.; GISBERT, J. P. Systematic review with meta-analysis: the declining risk of colorectal cancer in ulcerative colitis. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 39, n. 7, p. 645–659, abr. 2014.

CESPEDES FELICIANO, E. M. et al. Association of Systemic Inflammation and Sarcopenia With Survival in Nonmetastatic Colorectal Cancer: Results From the C SCANS Study. **JAMA Oncology**, v. 3, n. 12, p. e172319, 14 dez. 2017.

CESPEDES FELICIANO, E. M. et al. Evaluation of automated computed tomography segmentation to assess body composition and mortality associations in cancer patients. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 11, n. 5, p. 1258–1269, out. 2020.

CLIMENT, M. et al. Systemic inflammatory response predicts oncological outcomes in patients undergoing elective surgery for mismatch repair-deficient colorectal cancer. **International Journal of Colorectal Disease**, v. 34, n. 6, p. 1069–1078, jun. 2019.

CORONHA, A. L.; CAMILO, M. E.; RAVASCO, P. [The relevance of body composition in cancer patients: what is the evidence?]. **Acta Medica Portuguesa**, v. 24 Suppl 4, p. 769–778, dez. 2011.

CROZIER, J. E. et al. Tumor size is associated with the systemic inflammatory response but not survival in patients with primary operable colorectal cancer. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 22, n. 12, p. 2288–2291, dez. 2007.

CRUZ-JENTOFT, A. J. et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. **Age and Ageing**, v. 48, n. 1, p. 16–31, 1 jan. 2019.

DAI, W. et al. Does tumor size have its prognostic role in colorectal cancer? Re-evaluating its value in colorectal adenocarcinoma with different macroscopic growth pattern. **International Journal of Surgery**, v. 45, p. 105–112, set. 2017.

DE VISSER, K. E.; EICHTEN, A.; COUSSENS, L. M. Paradoxical roles of the immune system during cancer development. **Nature Reviews. Cancer**, v. 6, n. 1, p. 24–37, jan. 2006.

DI SEBASTIANO, K. M.; MOURTZAKIS, M. A critical evaluation of body composition modalities used to assess adipose and skeletal muscle tissue in cancer. **Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism**, v. 37, n. 5, p. 811–821, out. 2012.

DIMITRIOU, N. et al. Neutrophils to lymphocytes ratio as a useful prognosticator for stage II colorectal cancer patients. **BMC Cancer**, v. 18, n. 1, p. 1202, dez. 2018.

DOLAN, R. D. et al. The role of the systemic inflammatory response in predicting outcomes in patients with operable cancer: Systematic review and meta-analysis. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 16717, 1 dez. 2017.

DOLAN, R. D. et al. The prognostic value of systemic inflammation in patients undergoing surgery for colon cancer: comparison of composite ratios and cumulative scores. **British Journal of Cancer**, v. 119, n. 1, p. 40–51, jul. 2018.

DONOHUE, C. L.; RYAN, A. M.; REYNOLDS, J. V. Cancer cachexia: mechanisms and clinical implications. **Gastroenterology Research and Practice**, v. 2011, p. 601434, 2011.

FEARON, E. R. Molecular genetics of colorectal cancer. **Annual Review of Pathology**, v. 6, p. 479–507, 2011.

FEARON, E. R.; VOGELSTEIN, B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. **Cell**, v. 61, n. 5, p. 759–767, 1 jun. 1990.

FEDIRKO, V. et al. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies. **Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology**, v. 22, n. 9, p. 1958–1972, set. 2011.

FENG, F. et al. Combination of PLR, MLR, MWR, and Tumor Size Could Significantly Increase the Prognostic Value for Gastrointestinal Stromal Tumors. **Medicine**, v. 95, n. 14, p. e3248, abr. 2016.

FUJITA, S.; KOTAKE, K. [Chemotherapy]. **Nihon Rinsho. Japanese Journal of Clinical Medicine**, v. 72, n. 1, p. 102–107, jan. 2014.

GALLOIS, C. et al. Skeletal muscle loss during chemotherapy and its association with survival and systemic treatment toxicity in metastatic colorectal cancer: An AGEO prospective multicenter study. **Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology**, v. 45, n. 6, p. 101603, nov. 2021.

GONÇALVES, V. M. et al. Macrophage and Lymphocyte Infiltration Is Associated with Volumetric Tumor Size but Not with Volumetric Growth in the Tübingen Schwannoma Cohort. **Cancers**, v. 13, n. 3, p. 466, 26 jan. 2021.

GOSPODAROWICZ, M.; O’SULLIVAN, B. Prognostic factors in cancer. **Seminars in Surgical Oncology**, v. 21, n. 1, p. 13–18, 2003.

GRIVENNIKOV, S. I.; GRETEN, F. R.; KARIN, M. Immunity, inflammation, and cancer. **Cell**, v. 140, n. 6, p. 883–899, 19 mar. 2010.

GUO, G. et al. Potential impact of platelet-to-lymphocyte ratio on prognosis in patients with colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. **Frontiers in Surgery**, v. 10, p. 1139503, 2023.

HANAHAHAN, D.; WEINBERG, R. A. Hallmarks of cancer: the next generation. **Cell**, v. 144, n. 5, p. 646–674, 4 mar. 2011.

HE, X. et al. Curative-intent radiotherapy in patients with oligometastatic lesions from colorectal cancer: A single-center study. **Medicine**, v. 97, n. 40, p. e12601, out. 2018.

HENSLEY, C. T.; WASTI, A. T.; DEBERARDINIS, R. J. Glutamine and cancer: cell biology, physiology, and clinical opportunities. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 123, n. 9, p. 3678–3684, set. 2013.

HU, Z. et al. Impact of Nutritional Indices on the Survival Outcomes of Patients with Colorectal Cancer. **Cancer Management and Research**, v. Volume 12, p. 2279–2289, mar. 2020.

HUANG, B. et al. Smaller tumor size is associated with poor survival in stage II colon cancer: An analysis of 7,719 patients in the SEER database. **International Journal of Surgery**, v. 33, p. 157–163, set. 2016.

IARC. Handbooks of Cancer Prevention Volume 17: **Colorectal Cancer Screening**, v. 17, p. 3, 2018.

INCA. **ABC do câncer : abordagens básicas para o controle do câncer / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. – 6. ed. rev. atual. – Rio de Janeiro : INCA, 2020.**

INCA. **Atlas On-line de Mortalidade.** Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/app/mortalidade>>. Acesso em: 18 jun. 2022.

INCA. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. Ministério da Saúde, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva – Rio de Janeiro : INCA. 2023.

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: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association**, v. 10, n. 6, p. 639–645, jun. 2012.

KALINKOVICH, A.; LIVSHITS, G. Sarcopenic obesity or obese sarcopenia: A cross talk between age-associated adipose tissue and skeletal muscle inflammation as a main mechanism of the pathogenesis. **Ageing Research Reviews**, v. 35, p. 200–221, maio 2017.

KARIN, M. et al. Nutritional status and its effect on complications in patients with colorectal cancer. **Wiener klinische Wochenschrift**, v. 132, n. 15–16, p. 431–437, ago. 2020.

KEUM, N.; GIOVANNUCCI, E. Global burden of colorectal cancer: emerging trends, risk factors and prevention strategies. **Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology**, v. 16, n. 12, p. 713–732, dez. 2019.

KISHORE, C.; BHADRA, P. Current advancements and future perspectives of immunotherapy in colorectal cancer research. **European Journal of Pharmacology**, v. 893, p. 173819, 15 fev. 2021.

KROENKE, C. H. et al. Muscle radiodensity and mortality in patients with colorectal cancer. **Cancer**, v. 124, n. 14, p. 3008–3015, 15 jul. 2018.

KUMARASAMY, C. et al. Prognostic significance of blood inflammatory biomarkers NLR, PLR, and LMR in cancer-A protocol for systematic review and meta-analysis. **Medicine**, v. 98, n. 24, p. e14834, jun. 2019.

LEWANDOWSKA, A. M. et al. Environmental risk factors for cancer - review paper. **Annals of agricultural and environmental medicine: AAEM**, v. 26, n. 1, p. 1–7, 22 mar. 2019.

LIMSUI, D. et al. Cigarette smoking and colorectal cancer risk by molecularly defined subtypes. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 102, n. 14, p. 1012–1022, 21 jul. 2010.

MAN, W. et al. Usefulness of Inflammation-Based Prognostic Scores for Predicting the Risk of Complications After Radical Resection of Colorectal Carcinoma. **Cancer Management and Research**, v. Volume 12, p. 1029–1038, fev. 2020.

MARTIN, L. et al. Cancer Cachexia in the Age of Obesity: Skeletal Muscle Depletion Is a Powerful Prognostic Factor, Independent of Body Mass Index. **Journal of Clinical Oncology**, v. 31, n. 12, p. 1539–1547, 20 abr. 2013.

MARTIN, L. et al. Diagnostic criteria for the classification of cancer-associated weight loss. **Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 33, n. 1, p. 90–99, 1 jan. 2015.

MCMILLAN, D. C. Systemic inflammation, nutritional status and survival in patients with cancer: **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v. 12, n. 3, p. 223–226, maio 2009.

MEYER, H.-J. et al. Prognostic Role of Low-Skeletal Muscle Mass on Staging Computed Tomography in Metastasized Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Clinical Colorectal Cancer**, v. 21, n. 3, p. e213–e225, set. 2022a.

MEYER, Y. M. et al. Absence of association between CT-assessed skeletal muscle mass and long-term oncological outcomes after curative therapy for colorectal liver metastasis. **HPB**, v. 24, n. 10, p. 1711–1719, 1 out. 2022b.

MITSIPOULOS, N. et al. Cadaver validation of skeletal muscle measurement by magnetic resonance imaging and computerized tomography. **Journal of Applied Physiology**, v. 85, n. 1, p. 115–122, 1 jul. 1998.

MOURTZAKIS, M. et al. A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care. **Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism**, v. 33, n. 5, p. 997–1006, out. 2008.

MURAD, L. D. et al. Body Mass Index Alters the Predictive Value of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Systemic Inflammation Response Index in Laryngeal Squamous Cell Carcinoma Patients. **Nutrition and Cancer**, p. 1–9, 19 jul. 2021.

MUSCARITOLI, M. et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) “cachexia-anorexia in chronic wasting diseases” and “nutrition in geriatrics”. **Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)**, v. 29, n. 2, p. 154–159, abr. 2010.

NAKANISHI, R. et al. Sarcopenia is an independent predictor of complications after colorectal cancer surgery. **Surgery Today**, v. 48, n. 2, p. 151–157, fev. 2018.

NASZAI, M.; KURJAN, A.; MAUGHAN, T. S. The prognostic utility of pre-treatment neutrophil-to-lymphocyte-ratio (NLR) in colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. **Cancer Medicine**, v. 10, n. 17, p. 5983–5997, set. 2021a.

NASZAI, M.; KURJAN, A.; MAUGHAN, T. S. The prognostic utility of pre-treatment neutrophil-to-lymphocyte-ratio (NLR) in colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. **Cancer Medicine**, v. 10, n. 17, p. 5983–5997, set. 2021b.

OH, R. K. et al. Clinical impact of sarcopenia in patients with colon cancer undergoing laparoscopic surgery. **Annals of Surgical Treatment and Research**, v. 99, n. 3, p. 153–160, set. 2020.

OLIVEIRA, M. M. DE et al. Disparidades na mortalidade de câncer colorretal nos estados brasileiros. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 21, 27 ago. 2018.

OLMEZ, T. et al. Relationship between Sarcopenia and Surgical Site Infection in Patients Undergoing Colorectal Cancer Surgical Procedures. **Surgical Infections**, v. 21, n. 5, p. 451–456, jun. 2020.

ORDÓÑEZ-MENA, J. M. et al. Impact of prediagnostic smoking and smoking cessation on colorectal cancer prognosis: a meta-analysis of individual patient data from cohorts within the CHANCES consortium. **Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology**, v. 29, n. 2, p. 472–483, 1 fev. 2018.

PRADO, C. M. M. et al. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. **The Lancet. Oncology**, v. 9, n. 7, p. 629–635, jul. 2008.

PRADO, C. M. M.; HEYMSFIELD, S. B. Lean tissue imaging: a new era for nutritional assessment and intervention. **JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition**, v. 38, n. 8, p. 940–953, nov. 2014.

QI, Q. et al. A novel systemic inflammation response index (SIRI) for predicting the survival of patients with pancreatic cancer after chemotherapy: SIRI Predicts Survival of PDAC. **Cancer**, v. 122, n. 14, p. 2158–2167, 15 jul. 2016.

REISINGER, K. W. et al. Sarcopenia is associated with an increased inflammatory response to surgery in colorectal cancer. **Clinical Nutrition**, v. 35, n. 4, p. 924–927, 1 ago. 2016.

ROBSAHM, T. E. et al. Body mass index, physical activity, and colorectal cancer by anatomical subsites: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. **European journal of cancer prevention: the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)**, v. 22, n. 6, p. 492–505, nov. 2013.

SAHA, S. et al. Tumor size predicts long-term survival in colon cancer: an analysis of the National Cancer Data Base. **The American Journal of Surgery**, v. 209, n. 3, p. 570–574, mar. 2015.

SÁNCHEZ-LARA, K. et al. Gastrointestinal symptoms and weight loss in cancer patients receiving chemotherapy. **The British Journal of Nutrition**, v. 109, n. 5, p. 894–897, 14 mar. 2013.

SÁNCHEZ-TORRALVO, F. J. et al. Relationship between malnutrition and the presence of symptoms of anxiety and depression in hospitalized cancer patients. **Supportive Care in Cancer**, v. 30, n. 2, p. 1607–1613, 2022.

SANTARELLI, R. L.; PIERRE, F.; CORPET, D. E. Processed meat and colorectal cancer: a review of epidemiologic and experimental evidence. **Nutrition and Cancer**, v. 60, n. 2, p. 131–144, 2008.

SASAKI, S. et al. Skeletal muscle loss during systemic chemotherapy for colorectal cancer indicates treatment response: a pooled analysis of a multicenter clinical trial (KSCC 1605-A). **International Journal of Clinical Oncology**, v. 24, n. 10, p. 1204–1213, out. 2019.

SCANLON, V. C.; SANDERS, T. **Essentials of Anatomy and Physiology**. [s.l.] F.A. Davis, 2018.

SHAW, E. et al. Effects of physical activity on colorectal cancer risk among family history and body mass index subgroups: a systematic review and meta-analysis. **BMC cancer**, v. 18, n. 1, p. 71, 11 jan. 2018.

SILVA, M. DA; ERRANTE, P. R. CÂNCER COLORRETAL: FATORES DE RISCO, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO. **UNILUS Ensino e Pesquisa**, v. 13, n. 33, p. 133–140, 22 fev. 2017.

SILVA, T. H. et al. Neutrophil-lymphocyte ratio and nutritional status are clinically useful in predicting prognosis in colorectal cancer patients. **Nutrition and Cancer**, v. 72, n. 8, p. 1345–1354, 16 nov. 2020.

SINGH, N. et al. Inflammation and cancer. **Annals of African Medicine**, v. 18, n. 3, p. 121–126, set. 2019.

SONG, M.; GARRETT, W. S.; CHAN, A. T. Nutrients, foods, and colorectal cancer prevention. **Gastroenterology**, v. 148, n. 6, p. 1244–1260.e16, maio 2015.

SUGAWARA, K. et al. Associations of Systemic Inflammation and Sarcopenia With Survival of Esophageal Carcinoma Patients. **The Annals of Thoracic Surgery**, v. 110, n. 2, p. 374–382, ago. 2020.

SUNER, A.; CARR, B. I. Platelet-to-lymphocyte and neutrophil-to-lymphocyte ratios predict tumor size and survival in HCC patients: Retrospective study. **Annals of Medicine and Surgery**, v. 58, p. 167–171, out. 2020.

SUNG, H. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 71, n. 3, p. 209–249, maio 2021.

TAMAGAWA, H. et al. Preoperative evaluation of skeletal muscle mass in the risk assessment for the short-term outcome of elderly colorectal cancer patients undergoing colectomy. **Molecular and Clinical Oncology**, v. 8, n. 6, p. 779–784, jun. 2018.

TAN, D. et al. Prognostic significance of lymphocyte to monocyte ratio in colorectal cancer: A meta-analysis. **International Journal of Surgery**, v. 55, p. 128–138, jul. 2018.

THIBAULT, R.; GENTON, L.; PICHARD, C. Body composition: Why, when and for who? **Clinical Nutrition**, p. 13, 2012.

TIWARI, A. K.; ROY, H. K.; LYNCH, H. T. Lynch syndrome in the 21st century: clinical perspectives. **QJM: monthly journal of the Association of Physicians**, v. 109, n. 3, p. 151–158, mar. 2016.

TOSATO, M. et al. Measurement of muscle mass in sarcopenia: from imaging to biochemical markers. **Ageing Clinical and Experimental Research**, v. 29, n. 1, p. 19–27, fev. 2017.

TREJO-AVILA, M. et al. Sarcopenia predicts worse postoperative outcomes and decreased survival rates in patients with colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. **International Journal of Colorectal Disease**, v. 36, n. 6, p. 1077–1096, jun. 2021.

TUOMISTO, A. E.; MÄKINEN, M. J.; VÄYRYNEN, J. P. Systemic inflammation in colorectal cancer: Underlying factors, effects, and prognostic significance. **World Journal of Gastroenterology**, v. 25, n. 31, p. 4383–4404, 21 ago. 2019.

VAN VUGT, J. L. A. et al. Impact of low skeletal muscle mass and density on short and long-term outcome after resection of stage I-III colorectal cancer. **European Journal of Surgical Oncology: The Journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology**, v. 44, n. 9, p. 1354–1360, set. 2018.

VASEN, H. F. A.; TOMLINSON, I.; CASTELLS, A. Clinical management of hereditary colorectal cancer syndromes. **Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology**, v. 12, n. 2, p. 88–97, fev. 2015.

VOGELSTEIN, B. et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. **The New England Journal of Medicine**, v. 319, n. 9, p. 525–532, 1 set. 1988.

VON ELM, E. et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies. **International journal of surgery**, v. 12, n. 12, p. 1495–1499, 2014.

WHO. **Guide to cancer early diagnosis**. [s.l.] World Health Organization, 2017.

WHO. **Cancer**. Disponível em: <<https://www.who.int/health-topics/cancer>>. Acesso em: 16 jun. 2022.

WHO. **Cancer tomorrow**. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/isotype?types=0&sexes=0&mode=population&group_populations=1&multiple_populations=1&multiple_cancers=0&cancers=39&populations=903_904_905_908_909_935&single_unit=500000>. Acesso em: 18 jun. 2022.

WOLF, J. H. et al. Preoperative Nutritional Status Predicts Major Morbidity After Primary Rectal Cancer Resection. **Journal of Surgical Research**, v. 255, p. 325–331, nov. 2020.

WU, D. Innate and Adaptive Immune Cell Metabolism in Tumor Microenvironment. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, v. 1011, p. 211–223, 2017.

XIAO, J. et al. Association of Low Muscle Mass and Low Muscle Radiodensity With Morbidity and Mortality for Colon Cancer Surgery. **JAMA Surgery**, v. 155, n. 10, p. 942, 1 out. 2020.

YAMAMOTO, T.; KAWADA, K.; OBAMA, K. Inflammation-Related Biomarkers for the Prediction of Prognosis in Colorectal Cancer Patients. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 15, p. 8002, 27 jul. 2021.

YASUI, M. et al. Tumor Size as an Independent Risk Factor for Postoperative Complications in Laparoscopic Low Anterior Resection for Advanced Rectal Cancer: A Multicenter Japanese Study. **Surgical Laparoscopy, Endoscopy & Percutaneous Techniques**, v. 27, n. 2, p. 98–103, abr. 2017.

YIP, C. et al. Imaging body composition in cancer patients: visceral obesity, sarcopenia and sarcopenic obesity may impact on clinical outcome. **Insights into Imaging**, v. 6, n. 4, p. 489–497, ago. 2015.

ZHANG, Y.; LIU, F.; WANG, Y. Evidence of the Prognostic Value of Pretreatment Systemic Inflammation Response Index in Cancer Patients: A Pooled Analysis of 19 Cohort Studies. **Disease Markers**, v. 2020, p. 8854267, 2020a.

ZHANG, Y.; LIU, F.; WANG, Y. Evidence of the Prognostic Value of Pretreatment Systemic Inflammation Response Index in Cancer Patients: A Pooled Analysis of 19 Cohort Studies. **Disease Markers**, v. 2020, p. 8854267, 2020b.

ZHAO, Z. et al. Red and processed meat consumption and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis. **Oncotarget**, v. 8, n. 47, p. 83306–83314, 10 out. 2017.

ZIĘTARSKA, M. et al. Chemotherapy-Related Toxicity, Nutritional Status and Quality of Life in Precachectic Oncologic Patients with, or without, High Protein Nutritional Support. A Prospective, Randomized Study. **Nutrients**, v. 9, n. 10, p. 1108, 11 out. 2017.

APÊNDICE

Formulário de coleta de dados

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA – INCA

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

Formulário para coleta de dados

Código: |_|_|_|_| 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 cloacogênica (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) Indígena

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 local/regional

(73) Recidiva metastática

Data recidiva: ____/____/____ Localização: _____

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

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

Controle: (78) NÃO (79) SIM Data: ____/____/____

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

Regressão tumoral conforme a terapia: (193) Sim (194) Não Qual grau? _____

Bormann: (90) Tipo I (91) Tipo II (92) Tipo III (93) Tipo IV

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) trombocitose
	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

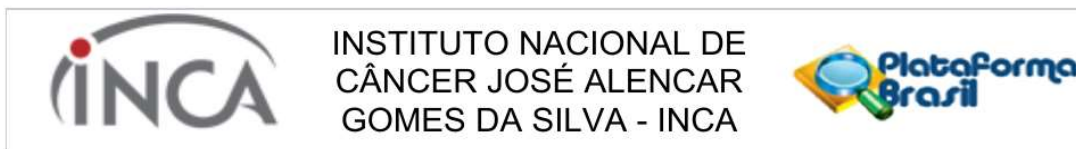
(201) Uso de hipoglicemiante oral + insulina

Indicadores	Ao diagnóstico
Razão Neutrófilo/Linfócito	
Razão Plaqueta/Linfócito	
Razão Monócito/Linfócito	
Escore Prognóstico de Glasgow modificado (EPGm)	
Índice Prognóstico (IP)	
Índice de Prognóstico Nutricional (IPN)	
Sobrevida global	
Sobrevida livre de doença em 5 anos	

* **Pós-tratamento** = dados existentes 5 anos após a data do histopatológico ou últimos dados anteriores ao óbito ou últimos dados antes da alta/controle.

ANEXO

Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa



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: 5

CAAE: 00994818.4.0000.5274

Instituição Proponente: Hospital do Câncer I

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.826.638

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.

- A presente Emenda trata da solicitando a inserção dos seguintes itens (arquivo "Emenda.docx", datado de 06/02/2020):

- 1) Nova TCLE. Importante destacar que até o momento não foi iniciada a coleta das assinaturas. Inclusão no texto: análises de peças armazenadas no departamento de patologia; análises moleculares, já descritas no projeto;
- 2) Carta de Solicitação de abrangência de coleta de dados dos anos de 2007 E 2017;
- 3) Lista de pacientes em óbitos, para dispensação de coleta de assinatura de TCLE;
- 4) Projeto Principal alterado conforme a pretensão de extensão da coleta de dados (Anos 2007 E 2017).

Objetivo da Pesquisa:

- A presente Emenda trata da solicitando a inserção dos seguintes itens (arquivo "Emenda.docx", datado de 06/02/2020).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

- A presente Emenda trata da solicitando a inserção dos seguintes itens (arquivo "Emenda.docx",

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 204
Bairro: CENTRO **CEP:** 20.231-092
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3207-4550 **Fax:** (21)3207-4556 **E-mail:** cep@inca.gov.br



INSTITUTO NACIONAL DE
CÂNCER JOSÉ ALENCAR
GOMES DA SILVA - INCA



Continuação do Parecer: 3.826.638

datado de 06/02/2020).

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

- A presente Emenda trata da solicitando a inserção dos seguintes itens (arquivo "Emenda.docx", datado de 06/02/2020).

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

- A presente Emenda trata da solicitando a inserção dos seguintes itens (arquivo "Emenda.docx", datado de 06/02/2020).

Recomendações:

Não se aplica.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não se aplica.

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer (CEP-INCA), de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS Nº 466/2012 e na Norma Operacional CNS Nº 001/2013 manifesta-se pela aprovação da Emenda ao projeto de pesquisa proposto.

Ressalto o(a) pesquisador(a) responsável deverá apresentar relatórios semestrais a respeito do seu estudo.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1507597_E3.pdf	06/02/2020 12:10:14		Aceito
Outros	Emenda.docx	06/02/2020 11:58:57	Leonardo Borges Murad	Aceito
Outros	CARTA_SOLICITACAO_CEP_INCA.docx	06/02/2020 11:58:33	Leonardo Borges Murad	Aceito
Outros	INFORME_LISTA_PACIENTES_OBITO.docx	06/02/2020 11:57:46	Leonardo Borges Murad	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.doc	06/02/2020 11:56:54	Leonardo Borges Murad	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_CCR.doc	06/02/2020 11:56:43	Leonardo Borges Murad	Aceito

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 204

Bairro: CENTRO

CEP: 20.231-092

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3207-4550

Fax: (21)3207-4556

E-mail: cep@inca.gov.br



INSTITUTO NACIONAL DE
CÂNCER JOSÉ ALENCAR
GOMES DA SILVA - INCA



Continuação do Parecer: 3.826.638

Outros	Inclusao_membro_pesquisador_Julio.pdf	23/08/2019 10:35:41	Leonardo Borges Murad	Aceito
Outros	Inclusao_membro_pesquisador_Isadora.pdf	23/08/2019 10:35:15	Leonardo Borges Murad	Aceito
Outros	Emenda.pdf	23/08/2019 10:34:45	Leonardo Borges Murad	Aceito
Outros	Formulario_coleta_de_dados.doc	23/08/2019 10:34:10	Leonardo Borges Murad	Aceito
Outros	Carta_emenda_05_06_2019.pdf	05/06/2019 12:56:46	THIAGO HUAYTALLA SILVA	Aceito
Outros	TERMO_DE_ANUENCIA.pdf	08/11/2018 14:03:56	Leonardo Borges Murad	Aceito
Outros	Carta_emenda_Projeto_Ca_colorretal_lipidos.pdf	08/11/2018 14:01:32	Leonardo Borges Murad	Aceito
Outros	Formulario_para_submissao_de_estudos_no_INCA.pdf	11/10/2018 14:37:07	Leonardo Borges Murad	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTO.pdf	11/10/2018 14:35:53	Leonardo Borges Murad	Aceito
Outros	Formulario_de_codificacao_e_anonimizacao.pdf	10/10/2018 16:57:12	Leonardo Borges Murad	Aceito
Orçamento	Declaracao_de_Orcamento_e_Despesa.pdf	10/10/2018 16:56:13	Leonardo Borges Murad	Aceito
Cronograma	Cronograma.docx	10/10/2018 16:55:51	Leonardo Borges Murad	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 07 de Fevereiro de 2020

Assinado por:

**Carlos Henrique Debenedito Silva
(Coordenador(a))**

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 204

Bairro: CENTRO

CEP: 20.231-092

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3207-4550

Fax: (21)3207-4556

E-mail: cep@inca.gov.br



MINISTÉRIO DA SAÚDE - Conselho Nacional de Saúde - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP
PROJETO DE PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

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

Informações Preliminares

Responsável Principal

CPF/Documento: 092.358.837-09	Nome: Leonardo Borges Murad
Telefone: 2125531899	E-mail: leonardo.murad@inca.gov.br

Instituição Proponente

CNPJ:	Nome da Instituição: Hospital do Câncer I
-------	---

Essa submissão de emenda é exclusiva do seu Centro Coordenador?

A emenda é exclusiva de seu Centro Coordenador, então as alterações realizadas em seu projeto, em virtude da emenda, NÃO serão replicadas nos Centros Participantes vinculados e nos Comitês de Ética das Instituições Coparticipantes, quando da sua aprovação.

É um estudo internacional? Não

■ **Assistentes**

CPF/Documento	Nome
136.795.347-28	THIAGO HUAYTALLA SILVA
054.062.567-18	Julio Cezar Sillos André

■ **Equipe de Pesquisa**

CPF/Documento	Nome
023.535.577-16	Maria Theresa de Souza Accioly
054.587.007-08	ARTHUR ORLANDO CORREA SCHILITZ
821.991.757-15	Wilza Arantes Ferreira Peres
109.508.947-10	ISADORA BRITTO KOPKE
610.110.457-53	Maria das Graças Tavares do Carmo
054.062.567-18	Julio Cezar Sillos André

Área de Estudo

Grandes Áreas do Conhecimento (CNPq)

- Grande Área 4. Ciências da Saúde

Propósito Principal do Estudo (OMS)

- Saúde Coletiva / Saúde Pública

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

Contato Público

CPF/Documento	Nome	Telefone	E-mail
136.795.347-28	THIAGO HUAYTALLA SILVA	21994141391	al_huaytalla2011@yahoo.com.br

Contato Científico: Leonardo Borges Murad

Data de Submissão do Projeto: 06/02/2020

Nome do Arquivo: PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1507597_E3.pdf

Versão do Projeto: 5

Desenho de Estudo / Apoio Financeiro

Desenho:

Coorte retrospectivo

Apoio Financeiro

CNPJ	Nome	E-mail	Telefone	Tipo
				Financiamento Próprio

Palavra Chave

Palavra-chave
câncer colorretal
sobrevida
prognóstico

Detalhamento do Estudo

Resumo:

O manejo adequado do câncer colorretal (CCR) implica um profundo conhecimento do papel fundamental desempenhado pelos fatores moleculares envolvidos na patogênese desta condição. Esse conhecimento também pode ajudar a identificar biomarcadores que podem estimar o prognóstico da doença. Um fator que pode ser determinante para a progressão tumoral e o consequente desfecho clínico é a composição lipídica tumoral. Dessa forma, o presente trabalho pretende estabelecer o perfil lipídico de pacientes com CCR, e avaliar a influência da combinação do estado nutricional com o perfil lipídico do tumor colorretal, podendo indicar novos biomarcadores prognósticos para o diagnóstico e tratamento, e na sobrevida de pacientes com câncer colorretal. Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo, no qual serão incluídos todos os pacientes com diagnóstico de câncer colorretal, a partir dos 19 anos de idade, de ambos os sexos, com diagnóstico confirmado pela análise histopatológica, matriculados no Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva entre Janeiro de 2007 até Dezembro de 2017. Serão analisados, retrospectivamente, os prontuários desses pacientes e os seguintes dados serão coletados: sexo; idade; nível de escolaridade; renda familiar; estadiamento; comorbidade; data do diagnóstico; data do início do tratamento; tempo de internação; etilismo; tabagismo; presença de metástase ou linfonodos; tipo de tratamento; peso corporal; estatura; IMC; porcentagem de perda de peso; Avaliação Subjetiva Global Produzida Pelo Próprio Paciente; performance status de Karnofsky, grau de diferenciação celular, ocorrência de óbito; ocorrência de remissão da doença; ocorrência de recidiva da doença; estadiamento; exames laboratoriais; e medicações prescrita. Além disso, por meio amostras tumorais armazenadas no Banco Nacional de Tumores, ainda serão realizadas análise de lipídios teciduais, análises moleculares, análise de proteínas por imunoblotting, análise proteômica do tecido tumoral, análise da expressão gênica por PCR em tempo real e análise epigenética. A sobrevida global e sobrevida livre de progressão serão calculadas por meio do método Kaplan-Meier, e o teste Log-rank será empregado para a comparação dos diferentes estratos de cada variável. Serão analisadas, como fatores prognósticos independentes, as variáveis que apresentaram significância estatística em análise univariada ($p < 0,05$). Para avaliação dos fatores prognósticos associados ao desfecho de interesse serão calculados os hazard ratios (HR) e os respectivos intervalos de confiança, seguindo-se o modelo de riscos proporcionais de Cox. A análise dos dados será realizada no programa SPSS (Statistical Package for Social Sciences), versão 22.

Introdução:

O câncer colorretal (CCR) é um grande problema de saúde em todo o mundo, com mais de 1,2 milhão de novos casos por ano, sendo o segundo câncer mais comum em mulheres e o terceiro mais frequente em homens. Nas últimas décadas, os resultados do tratamento para pacientes com CCR metastático melhoraram notavelmente com sobrevida global mediana (OS) de mais de 30 meses. O CCR é considerado uma doença do "estilo de vida", em que a incidência é maior em países com hábito alimentar rico em consumo de carnes vermelhas e carnes processadas, pouca ingestão de frutas, legumes e verduras, inatividade física, alta prevalência de obesidade e sobrepeso, consumo de álcool e tabagismo. Estudos apontam que o consumo de alimentos ricos em fibras, como frutas, hortaliças, cereais integrais, feijões e sementes, assim como a prática regular de atividade física são considerados fatores protetores contra a doença. A fermentação da fibra alimentar no cólon proximal produz ácidos graxos de cadeia curta derivados de bactérias (AGCCs), que incluem acetato, propionato e butirato. Entre esses AGCCs, o butirato tem sido considerado um metabólito crítico que medeia o efeito repressivo do tumor da fibra alimentar em relação ao CCR. Alterações metabólicas provocadas pelo câncer levam a modificações no metabolismo protéico-energético, estado pró-inflamatório exacerbado e depressão imune. Isso pode causar desnutrição que afeta significativamente o estado nutricional, qualidade de vida, tempo de internação, custo hospitalar. O estado nutricional dos pacientes foi recentemente associado ao prognóstico em CCRm. O estado nutricional de pacientes com CCRm é um fator importante, pois permite estimar a tolerabilidade ao tratamento e a progressão do câncer. Uma má condição nutricional é relatada como associada à progressão do tumor 12, e pode refletir um metabolismo elevado causado pelo câncer, um estado imunocomprometido devido à progressão do tumor ou intolerância ao tratamento. O manejo adequado do CCR implica um profundo conhecimento do papel fundamental desempenhado pelos fatores moleculares envolvidos na patogênese desta condição. Esse conhecimento também pode ajudar a identificar biomarcadores que podem estimar o prognóstico. O valor prognóstico de muitos biomarcadores putativos têm sido investigados até o momento. Um fator que pode ser determinante para a progressão tumoral e o consequente desfecho clínico é a composição lipídica da membrana celular tumoral. O estado nutricional, a concentração dietética e tipo de ácidos graxos (AG) afetam as propriedades da membrana lipídica, como estabilidade, a permeabilidade e a fluidez. Nas últimas décadas a associação entre o metabolismo lipídico e o CCR foi revelada, os lipídios não servem apenas como fonte de energia, componentes estruturais de várias membranas celulares, mas desempenham um papel importante na biossíntese de citocinas, sinalização celular, energia metabolismo, transporte de material, proliferação, diferenciação e desenvolvimento. Alterações metabólicas são a marca da progressão tumoral e da metástase. A maioria dos cânceres é caracterizada pelo aumento da biossíntese lipídica, tendo pelo menos 50% da massa total da membrana dessa molécula. A elevada síntese lipídica anormal fornece às células cancerosas blocos de construção de membrana, sinalizando moléculas lipídicas, modificações pós-traducionais de proteínas e fornecimento de energia para apoiar a rápida proliferação celular. A sintase ácido graxo (SAG), uma enzima chave da síntese lipídica, é superexpressa em muitos cânceres sólidos, incluindo o CCR. A expressão elevada do SAG está associada a estágios avançados de CCR e prognóstico ruim, sugerindo que pode ter um papel na progressão do CCR para doença metastática. Os avanços da genômica, com o entendimento de que não apenas o conhecimento da sequência do DNA, mas também a análise direta dos produtos codificados por esses genes e seus metabólitos, levaram ao desenvolvimento de ômicas. Eles permitem a caracterização de mudanças globais associadas a condições de doença e,

consequentemente, a identificação de novos biomarcadores e vias metabólicas. Avanços recentes em tecnologias analíticas, como a espectrometria de massa (MS), que surgiu como uma ferramenta de detecção analítica, apoiando a determinação do perfil de substâncias biologicamente ativas, como os lipídios, possibilitaram a pesquisa lipidômica. Como ramo da metabolômica, a lipidômica objetiva a análise completa de espécies lipídicas e seus papéis biológicos que tem atraído atenção crescente nos últimos anos como uma área promissora para a detecção de novos biomarcadores na CRC. Dessa forma, o presente trabalho pretende estabelecer o perfil lipídico de pacientes com CCR, e avaliar a influência da combinação do estado nutricional com o perfil lipídico do tumor colorretal, podendo indicar novos biomarcadores prognósticos para o diagnóstico e tratamento, e na sobrevida de pacientes com câncer colorretal, em acompanhamento na seção de abdômen de um hospital oncológico de referência na cidade do Rio de Janeiro.

Hipótese:

Que a composição lipídica do tecido tumoral e o estado nutricional possam influenciar no desfecho clínico do paciente com câncer colorretal.

Objetivo Primário:

Avaliar a associação da composição lipídica tecidual do tumor e do estado nutricional com a sobrevida global em pacientes com câncer colorretal.

Objetivo Secundário:

a) Avaliar se a composição lipídica tumoral é um fator risco independente para progressão tumoral e desfechos clínicos; b) Averiguar a correlação entre o estadiamento e a composição lipídica tumoral; c) Investigar a associação da classificação do estado nutricional, e da composição lipídica tumoral com marcadores moleculares de progressão tumoral; d) Avaliar a associação da classificação do estado nutricional, e da composição lipídica tumoral com as alterações na manifestação gênica e na proteômica tumoral; e) Averiguar a associação da classificação do estado nutricional, e da composição lipídica tumoral com as alterações epigenéticas; f) Observar a associação da classificação do estado nutricional, e da composição lipídica tumoral com a presença de metástases e linfonodos; g) Avaliar a associação da classificação do estado nutricional, e da composição lipídica tumoral com a sobrevida livre de progressão; h) Verificar a relação dos marcadores inflamatórios com a composição lipídica tumoral; i) Investigar se a composição lipídica tumoral possui relação com o aparecimento de complicações cirúrgicas.

Metodologia Proposta:

Pacientes com idade a partir de 19 anos, atendidos no ambulatório de abdômen do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), diagnosticados com câncer colorretal entre o período de 2008 a 2016 e, que tenham sido submetidos à biópsia ou cirurgia para confirmação diagnóstica. Serão analisados, retrospectivamente, os prontuários desses pacientes e os seguintes dados serão coletados: sexo; idade; nível de escolaridade; renda familiar; estadiamento; comorbidade; data do diagnóstico; data do início do tratamento; tempo de internação; etilismo; tabagismo; presença de metástase ou linfonodos; tipo de tratamento; peso corporal; estatura; IMC; porcentagem de perda de peso; Avaliação Subjetiva Global Produzida Pelo Próprio Paciente; performance status de Karnofsky, grau de diferenciação celular, presença de invasão; mensuração de regressão da doença ocorrência de óbito; ocorrência de remissão da doença; ocorrência de recidiva da doença; estadiamento; exames laboratoriais; complicações cirúrgicas e medicamentos prescritos. As análises de sobrevida global e sobrevida livre de progressão serão realizadas somente com os pacientes admitidos até dezembro de 2017. 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 as análises de sobrevida no ano de 2021. O início do acompanhamento para fins de cálculo de sobrevida global será a data do diagnóstico histopatológico da doença, assim como a data do óbito pela doença será considerada a data final. Para as mortes não relacionadas ao câncer colorretal a data da censura será a do óbito. No cálculo de sobrevida livre de progressão, o início do acompanhamento será a data do fim do tratamento cirúrgico, quimioterápico e/ou radioterápico e a data final será o óbito por qualquer causa ou o aparecimento de recidiva. Para ambos os cálculos, serão censurados os pacientes que permanecerem vivos até dezembro de 2021, data essa estipulada como o final do seguimento. Os pacientes, que porventura, interromperem o tratamento terão como data de censura o último acompanhamento médico registrado em prontuário. Serão avaliados na sobrevida global e livre de progressão, as faixas de classificação do IMC e o perfil lipídico. O IMC será calculado dividindo-se o peso (Kg) pela estatura (m) ao quadrado a partir da informação de peso e estatura, coletada dos prontuários dos respectivos pacientes. Os pacientes terão o estado nutricional classificado de acordo com a faixa de IMC, segundo a Organização Mundial da Saúde em: Abaixo do peso; Eutrofia; Sobre peso; Obesidade, para adultos e Magreza; Eutrofia; Obesidade, para idosos. Todos os procedimentos de coleta de dados somente serão efetuados após a aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa/INCA. A confidencialidade e a privacidade dos pacientes serão preservadas. O termo de consentimento será anexado em documento que será submetida ao Comitê de Ética. Análise de lipídios teciduais: as amostras de tumores colorretais armazenadas, no Banco Nacional de Tumores (BNT), serão utilizadas na análise dos lipídios teciduais. Apenas serão utilizadas amostras de pacientes que tenham assinado o TCLE do presente estudo ou que atendam com base na Resolução CNS 466/12 item IV.8 que contempla a dispensa do TCLE em situações de impossibilidade de obtenção do mesmo. O material será processado dentro das instalações do BNT/INCA, para elaboração de alíquota a ser analisada pelo Laboratório de Bioquímica Nutricional da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Serão feitas Extração de lipídios, Saponificação e Metilação de Ácidos Graxos; Cromatografia gasosa; Análises moleculares; Análise de proteínas por Immunoblotting; Análise Proteômica do Tecido; Imunohistoquímica; Coloração com hematoxilina e eosina (HE); Análise da expressão gênica.

Critério de Inclusão:

Serão incluídos todos os pacientes com diagnóstico de câncer colorretal, a partir dos 19 anos de idade, de ambos os sexos, com diagnóstico confirmado pela análise de histopatológica, matriculados no Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva entre Janeiro de 2008 até Dezembro de 2012.

Critério de Exclusão:

Serão excluídos os pacientes sem acompanhamento pela Seção de Nutrição e Dietética e/ou sem exames bioquímicos ao diagnóstico.

Riscos:

Os dados serão coletados no prontuário do paciente e com isso não haverá exposição de riscos físicos dos mesmos. Além disso, por se tratar de estudo retrospectivo, todo o risco da possível quebra de anonimato dos dados coletados e lesão do direito do paciente, serão evitados por meio de Formulário de anonimização e codificação.

Benefícios:

Como não se trata de estudo de experimentação clínica, o paciente não terá benefícios com o trabalho realizado, porém, existe o proveito indireto, posterior, auferido pelo participante para a sua comunidade em decorrência de sua participação na pesquisa.

Metodologia de Análise de Dados:

As variáveis categóricas serão expressas como frequências absolutas ou relativas e as variáveis contínuas, como média e desvio padrão ou mediana, mínimo e máximo, conforme apropriado. O teste do -quadrado ou exato de Fisher será utilizado para testar a associação de variáveis categóricas. A distribuição de probabilidades dos dados contínuos será realizada para verificar a utilização de testes paramétricos ou não paramétricos. A Regressão logística será realizada para identificar possíveis fatores de confundimento. Variáveis contínuas analisadas utilizando o teste t de Student, teste de Mann-Whitney e o teste de Wilcoxon, conforme a distribuição de probabilidade. As funções de sobrevida serão calculadas por meio do método Kaplan-Meier e o teste Log-rank será empregado para a

comparação dos diferentes estratos de cada variável. Serão analisadas, como fatores prognósticos independentes, as variáveis que apresentaram significância estatística em análise univariada ($p < 0,05$). Para avaliação dos fatores prognósticos associados ao desfecho de interesse serão calculados os hazard ratios (HR) e os respectivos intervalos de confiança, seguindo-se o modelo de riscos proporcionais de Cox. A análise dos dados será realizada no programa SPSS (Statistical Package for Social Sciences), versão 22. Os resultados serão considerados estatisticamente significativos quando $p < 0,05$, com intervalos com 95% de confiança. A amostra foi calculada levando-se em conta estudo prévio³⁴ que apresentou na taxa de sobrevida ao longo de 5 anos uma proporção na população estudada de 67,9%. Assim, sobre esse valor foi estimada um nível de significância de 5% ($p > 0,05$) e uma precisão absoluta, que estima a diferença entre a prevalência real e a esperada também no valor de 5%. Em adição, foram acrescentados 20% para aquisição de margem, tendo em vista possíveis perdas de seguimento. A coleta será realizada de forma aleatória, visando atingir o N total de 400 pacientes.

Desfecho Primário:

Avaliar a associação da composição lipídica tecidual do tumor e do estado nutricional com a sobrevida global em pacientes com câncer colorretal.

Desfecho Secundário:

Averiguar a influência da composição lipídica do tecido tumoral e o estado nutricional com os desfechos clínicos.

Tamanho da Amostra no Brasil: 1.000

Países de Recrutamento

País de Origem do Estudo	País	Nº de participantes da pesquisa
Sim	BRASIL	1.000

Outras Informações

Haverá uso de fontes secundárias de dados (prontuários, dados demográficos, etc)?

Sim

Detalhamento:

Os dados serão coletados no prontuário do paciente e com isso não haverá exposição de riscos físicos dos mesmos. Além disso, por se tratar de estudo retrospectivo, todo o risco da possível quebra de anonimato dos dados coletados e lesão do direito do paciente, serão evitados por meio de Formulário de Anonimização e Codificação. Todos os procedimentos de coleta de dados somente serão efetuados após a aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa/INCA. A confidencialidade e a privacidade dos pacientes serão preservadas. O termo de consentimento será anexado em documento que será submetida ao Comitê de Ética. As amostras de tumores colorretais armazenadas, no Banco Nacional de Tumores (BNT), serão utilizadas na análise dos lipídios teciduais. Apenas serão utilizadas amostras de pacientes que tenham assinado o TCLE do presente estudo ou que atendam com base na Res. CNS 466/12 item IV.8 que contempla a dispensa do TCLE em situações de impossibilidade de obtenção do mesmo. O material será processado dentro das instalações do BNT/INCA, para elaboração de alíquota a ser analisada pelo Laboratório de Bioquímica Nutricional da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

Informe o número de indivíduos abordados pessoalmente, recrutados, ou que sofrerão algum tipo de intervenção neste centro de pesquisa:

800

Grupos em que serão divididos os participantes da pesquisa neste centro

ID Grupo	Nº de indivíduos	Intervenções a serem realizadas
Câncer colorretal	400	coleta de dados

O Estudo é Multicêntrico no Brasil?

Não

Propõe dispensa do TCLE?

Não

Haverá retenção de amostras para armazenamento em banco?

Não

Cronograma de Execução

Identificação da Etapa	Início (DD/MM/AAAA)	Término (DD/MM/AAAA)
Análise de proteína por Immunoblotting e Imunohistoquímica e análise de qPCR	04/01/2021	30/12/2022
Elaboração de material de apoio para coleta de dados em prontuário	01/01/2019	31/12/2019
Elaboração do artigo científico	02/01/2023	29/12/2023
Análise do perfil lipídico	01/01/2019	31/12/2020
Análise por Proteômica e análise por Epigenética	04/01/2021	30/12/2022
Análise estatística	03/01/2022	29/12/2023

Data de Submissão do Projeto: 06/02/2020

Nome do Arquivo: PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1507597_E3.pdf

Versão do Projeto: 5

Treinamento do uso do material elaborado	01/01/2019	31/12/2019
Execução da busca ativa aos prontuários	01/01/2019	31/12/2020
Acordo com setor de arquivo médico para busca aos prontuários	01/01/2019	31/12/2019

Orçamento Financeiro

Identificação de Orçamento	Tipo	Valor em Reais (R\$)
Tinta para impressora (preta)	Custeio	R\$ 80,00
Tinta para impressora (colorida)	Custeio	R\$ 110,00
Anticorpos, primers e reagentes padrões para análise protéica e epigenética	Custeio	R\$ 15.000,00
Resma de papel	Custeio	R\$ 25,00
Fotocópias	Custeio	R\$ 35,00
Reagentes padrões	Custeio	R\$ 4.000,00
Total em R\$		R\$ 19.250,00

Bibliografia:

- Allemani C, Weir HK, Carreira H, et al. Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2) Lancet. 2015;385:977-1010. 2. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin. 2015; 65: 87-108. 3. Loupakis F, Cremolini C, Masi G, Lonardi S, Zagonel V, Salvatore L and Falcone A: Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 371: 1609-1618, 2014 4. Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva – Rio de Janeiro: INCA, 2015. 5. Blackwood AD, Salter J, Dettmar PW, Chaplin MF. Dietary fibre, physicochemical properties and their relationship to health. J R Soc Promot Health. 2000;120:242-47. 6. Scharlau D, Borowicki A, Habermann N, Hofmann T, Klenow S, Miene C, Munjal U, Stein K, Gleit M. Mechanisms of primary cancer prevention by butyrate and other products formed during gut flora-mediated fermentation of dietary fibre. Mutat Res. 2009;682:39-53. 7. Macfarlane GT, Macfarlane S. Bacteria, colonic fermentation, and gastrointestinal health. J AOAC Int. 2012;95:50-60. 8. LIESENFELD, DB, et al. Metabolomics and transcriptomics identify pathway differences between visceral and subcutaneous adipose tissue in colorectal cancer patients: the ColoCare study. Am J Clin Nutr. Aug;102(2):433-43, 2015. 9. TISDALE, MJ. Cancer cachexia. Curr Opin Gastroenterol. Mar;26(2):146-51, 2010. 10. Mittu Mohan, Jidhi Elsa John. Nutritional Status of Colorectal Cancer (CRC) Patients Undergoing Conventional Cancer Therapies. IOSR Journal of Nursing and Health Science (IOSR -JNHS) e ISSN: 2320-1959,p-ISSN: 2320-1940 Volume 3, Issue 1, Ver. I, (Nov-Dec. 2013), PP 31-36. 11. Barret M, Malka D, Aparicio T, Dalban C, Locher C, Sabate JM and Taieb J: Nutritional status affects treatment tolerability and survival in metastatic colorectal cancer patients: results of an AGEO prospective multicenter study. Oncology 81: 395-402, 2011. 12. Mohri Y, Inoue Y, Tanaka K, Hiro J, Uchida K and Kusunoki M: Prognostic nutritional index predicts postoperative outcome in colorectal cancer. World J Surg 37: 2688-2692, 2013. 13. Elinav E, Nowarski R, Thaiss CA, Hu B, Jin C and Flavell RA: Inflammation-induced cancer: crosstalk between tumours, immune cells and microorganisms. Nat Rev Cancer 13: 759-771, 2013. 14. Gu L, et al. Prognostic value of preoperative response biomarkers in patients with sarcomatoid renal cell carcinoma and the establishment of a nomogram. Sci Rep. 2016;6:23846. doi: 10.1038/srep23846. 15. Pine JK, et al. Systemic neutrophil-to-lymphocyte ratio in colorectal cancer: the relationship to patient survival, tumour biology and local lymphocytic response to tumour. Br J Cancer. 2015;113:204-211. doi: 10.1038/bjc.2015.87. 16. Passardi A, et al. Inflammatory indexes as predictors of prognosis and bevacizumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. Oncotarget. 2016;7:33210-33219. 17. M. Zerouga, et al. Phospholipid class as a determinant in docosahexaenoic acid's effect on tumor cell viability Anticancer Res., 16 (5A) (1996), pp. 2863-2868 View Record in Scopus. 18. S. Basiouni, et al., Polyunsaturated fatty acid supplements modulate mast cell membrane microdomain composition, Cell. Immunol 275 (1-2) (2012) 42-46. 19. Agnoli C, Grioni S, Sieri S e outros. Risco de câncer colorretal e dislipidemia: um estudo de caso-coorte aninhado em uma coorte multicêntrica italiana. Câncer Epidemiol. 2014; 38 : 144-51. 20. Lands B. Consequences of essential fatty acids. Nutrients. 2012;4:1338-57. 21. Wüstner D. Fluorescent sterols as tools in membrane biophysics and cell biology. Chem Phys Lipids. 2007;146:1-25. 22. Seyfried TN, Flores R, Poff AM, D'Agostino DP. Cancer as a metabolic disease: implications for novel therapeutics. Carcinogenesis 2014;35:515-27. 23. Swinnen JV, Brusselmans K, Verhoeven G. Increased lipogenesis in cancer cells: new players, novel targets. Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care 2006;9:358-65. 24. Chiang AC, Massagué J. Molecular basis of metastasis. N Engl J Med. 2008;359:2814-23 25. Hunter KW, Crawford NP, Alsarraj J. Mechanisms of metastasis. Breast Cancer Res. 2008;10:1-10. 26. Zhang F, Du G. Dysregulated lipid metabolism in cancer. World J Biol Chem 2012;3:167-74 27. Zaytseva YY, Rychahou PG, Gulhati P, Elliott VA, Mustain WC, O'Connor K, et al. Inhibition of fatty acid synthase attenuates CD44-associated signaling and reduces metastasis in colorectal cancer. Cancer research 2012;72:1504-17 28. Cai Y, Wang J, Zhang L, Wu D, Yu D, Tian X, et al. Expressions of fatty acid synthase and HER2 are correlated with poor prognosis of ovarian cancer. Medical oncology 2015;32:391 29. Sounni NE, Cimino J, Blacher S, Primac I, Truong A, Mazzucchelli G, et al. Blocking lipid synthesis overcomes tumor regrowth and metastasis after antiangiogenic therapy withdrawal. Cell metabolism 2014;20:280-94 30. Laterza OF, Modur VR, Crimmins DL, et al. Identification of novel brain biomarkers. Clin Chem. 2006;52:1713-21. 31. Weckwerth W, Wenzel K, Fiehn O. Process for the integrated extraction, identification and quantification of metabolites, proteins and RNA to reveal their co-regulation in biochemical networks. Proteomics. 2004;4:78-83. 32. Donato P, Cacciola F, Beccaria M, Dugo P, Mondello L. Lipidomics. In 'Comprehensive Analytical Chemistry', Ed PicóY. Advanced mass spectrometry for food safety and quality. Oxford: Elsevier Press; 2015. pp. 395-439. 33. Li M, Yang L, Bai Y, et al. Analytical methods in lipidomics and their applications. Anal Chem. 2014;86:161-75. 34. KIM J. J. et al. Prognostic significance of the neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in patients with stage and colorectal cancer. Word Journal of Gastroenterology. January 21, 2017. DOI: 10.3748/wjg.v23.i3.505.

Upload de Documentos**Arquivo Anexos:**

Tipo	Arquivo
Outros	Formulario_de_codificacao_e_anonimizacao.pdf
Outros	CARTA_SOLICITACAO_CEP_INCA.docx

Data de Submissão do Projeto: 06/02/2020

Nome do Arquivo: PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1507597_E3.pdf

Versão do Projeto: 5

Orçamento	Declaracao_de Orcamento_e Despesa.pdf
Outros	Inclusao_membro_pesquisador_Isadora.pdf
Outros	INFORME_LISTA_PACIENTES_OBITO.docx
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_CCR.doc
Outros	Carta_emenda_Projeto_Ca_colorretal_lipidios.pdf
Outros	Carta_emenda_05_06_2019.pdf
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.doc
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.doc
Outros	Formulario_para_submissao_de_estudos_no_INCA.pdf
Cronograma	Cronograma.docx
Outros	Emenda.pdf
Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTO.pdf
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_CCR.doc
Comprovante de Recepção	PB_COMPROVANTE_RECEPCAO_1221426.pdf
Comprovante de Recepção	PB_COMPROVANTE_RECEPCAO_1420828.pdf
Comprovante de Recepção	PB_COMPROVANTE_RECEPCAO_1366049.pdf
Outros	Emenda.docx
Outros	TERMO_DE_ANUENCIA.pdf
Outros	Formulario_coleta_de_dados.doc
Outros	Inclusao_membro_pesquisador_Julio.pdf

Finalizar

Manter sigilo da integra do projeto de pesquisa: Sim

Prazo: Até a publicação dos resultados

Justificativa da Emenda:

1-O GRUPO PRETENDE ESTENDER OS ANOS DE COLETA DA PESQUISA, POR ISSO, A SOLICITAÇÃO PARA COLETA DOS ANOS 2007 E 2017. 2-ADICIONALMENTE, ALTERAMOS O TCLE PARA AMPLIAR O ESCOPO DE ANÁLISES POSSÍVEIS, E DESCRITAS NO PROJETO ORIGINAL. VALE RESSALTAR QUE A FASE DE COLETA DE ASSINATURAS AINDA NÃO FOI INICIADA. 3-ANEXAMOS, TAMBÉM, A LISTA DE PACIENTES EM ÓBITO COM DISPENSA DE ASSINATURA DE TCLE.