



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

**Julio Cezar Sillos André**

**ASSOCIAÇÃO ENTRE A RADIODENSIDADE DO TECIDO ADIPOSEO,  
CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS TUMORAIS E SOBREVIVÊNCIA GLOBAL  
DE PACIENTES COM CÂNCER COLORRETAL**

**Rio de Janeiro**

**2023**

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

**Julio Cezar Sillos André**

**ASSOCIAÇÃO ENTRE A RADIODENSIDADE DO TECIDO ADIPOSEO,  
CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS TUMORAIS E SOBREVIDA GLOBAL  
DE PACIENTES COM CÂNCER COLORRETAL**

**Orientadora**

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Wilza Arantes Ferreira Peres

**Coorientador**

Prof. Dr.<sup>o</sup> Leonardo Borges Murad

**Linha de pesquisa: BIOQUÍMICA NUTRICIONAL**

**Rio de Janeiro**

**2023**

S584a Sillos André, Julio Cezar  
Associação entre a radiodensidade do tecido  
adiposo, características morfológicas tumorais e  
sobrevida global de pacientes com câncer colorretal  
/ Julio Cezar Sillos André. -- Rio de Janeiro, 2023.  
120 f.

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

1. Universidade Federal do Rio de Janeiro. 2.  
Centro de Ciências da Saúde. 3. Instituto de  
Nutrição Josué de Castro. 4. Composição corporal. 5.  
Câncer. I. Arantes Ferreira Peres, Wilza, orient.  
II. Borges Murad, Leonardo, coorient. III. Título.

**Associação entre a radiodensidade do tecido adiposo, características morfológicas tumorais e sobrevida global de pacientes com câncer colorretal**

**Julio Cezar Sillos André**

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição, da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Aprovada em 08 de agosto de 2023.

Banca Examinadora:

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Wilza Arantes Ferreira Peres (Presidente da banca)  
Instituto de Nutrição Josué de Castro/PPGN- UFRJ

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Eliane Lopes Rosado  
Instituto de Nutrição Josué de Castro/PPGN - UFRJ

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Mariana Costa Monteiro  
Instituto de Nutrição Josué de Castro/PPGN - UFRJ

---

Prof. Dr.<sup>o</sup> Julio Beltrame Daleprane  
Instituto de Nutrição – UERJ

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Livia Costa de Oliveira  
Instituto Nacional de Câncer - INCA

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Nilian Carla Silva Souza  
Instituto Nacional de Câncer - INCA

Rio de Janeiro

2023

## DEDICATÓRIA

*A Deus, por Sua infinita Graça.*

*Aos meus pais, por sempre apoiarem meus sonhos.*

*Às minhas irmãs, por todos os momentos que estiveram ao meu lado.*

*À minha esposa, pelo seu amor e incentivo em todas as horas.*

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por Seu amor incondicional, por colocar meus pés em rochas firmes e por me levar aos lugares mais altos.

Aos meus pais, Maria Regina e André (*in memoriam*), por todo incentivo disponibilizado em cada desafio da minha vida.

À minha amada esposa, Karen, por entender os momentos de ausência e fazer de nosso lar um lugar de amor e refúgio.

Às minhas irmãs, Beatriz e Estela, por todo carinho despendido em todos os momentos.

À minha sogra, Lucia Regina, por me sustentar em orações.

À UFRJ, instituição de referência no ensino, que por quatro anos me acolheu com muito carinho.

Aos meus queridos orientadores, Professora Wilza Peres e Professor Leonardo Murad, pelo aprendizado, pela liberdade, respeito, críticas, sugestões, pela competente orientação, por acreditarem em mim num momento tão difícil de minha vida. Muito obrigado pelo privilégio de uma orientação tão amável! Grato a Deus pela vida de vocês!

Aos docentes do Programa de Pós Graduação em Nutrição (PPGN), especialmente aos das disciplinas cursadas, pela contribuição na aquisição de novos conhecimentos.

Aos membros da banca examinadora, por aceitarem prontamente o convite para participar da defesa e por dedicarem tempo e conhecimento a este processo de avaliação tão importante para minha trajetória profissional.

Aos amigos, discentes do doutorado, pela amizade e apoio ao longo do curso.

À secretaria do PPGN, em especial às funcionárias Renata e Darlene, por toda ajuda e dúvida prontamente sanadas.

À Divisão de Anatomia Patológica (DIPAT/INCA) que oportunizou a avaliação histopatológica desse trabalho, especialmente à abençoadora parceria com a Fabiana Resende, Priscila Valverde e Nina Carrossini.

À Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ) e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) que, de forma implacável, financiaram os insumos necessários para a avaliação histopatológica.

Ao HC II, especificamente Nathalia e Gabriela Villaça, pela paciência e carinho em apresentar a tomografia computadorizada como ferramenta para avaliação da composição corporal.

À Livia, do HC IV, pelo pleno apoio ao longo da caminhada, em diferentes fases, sendo uma mão sempre estendida para que o percurso se tornasse mais brando!

À Nilian, carinhosamente chamada por mim de Nilica, por ter sido um instrumento de benção e encorajamento nesse início de caminhada. Cada palavra será guardada no coração, minha amiga!

Aos amigos Gabriele Vargas e Thiago Huaytalla, que caminharam comigo em todas as etapas de desenvolvimento da pesquisa, desde a criação do banco de dados até os desfechos finais da pesquisa. Sempre disponíveis a ajudar!

À aluna de iniciação científica, Talita Viana, pelo seu eficaz envolvimento no campo de pesquisa.

A todos os participantes dessa pesquisa. Agradeço pela atenção e contribuição disponibilizada para que esse sonho profissional fosse realizado.

Aos amigos do HC I, por cada ajuda e palavra de incentivo ao longo dessa caminhada. Especial agradecimento à Viviane Rodrigues e Patrícia Feijó por todos os momentos que possibilitaram flexibilidade para o pleno desenvolvimento da pesquisa.

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

## RESUMO

ANDRÉ, Julio Cezar Sillos. Associação entre a radiodensidade do tecido adiposo, características morfológicas tumorais e sobrevida global de pacientes com câncer colorretal. 2023. Tese (Doutorado em Ciências Nutricionais) - Instituto de Nutrição Josué de Castro, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2023.

O câncer colorretal (CCR) ocupa a posição de terceira neoplasia mais prevalente entre os diferentes tipos de câncer em escala global. De acordo com o Instituto Nacional de Câncer, é estimado que ocorram 45.630 novos casos de CCR no Brasil em 2023. Mudanças no estado nutricional, frequentemente observadas em pacientes com câncer, podem afetar negativamente a qualidade de vida e aumentar a mortalidade. Nesse contexto, a tomografia computadorizada (TC) é uma ferramenta que propicia uma avaliação mais precisa da composição corporal, o que repercute em implicações prognósticas para o CCR. A radiodensidade do tecido adiposo tem sido identificada como um novo marcador prognóstico para malignidades. Uma menor radiodensidade indica adipócitos maiores com maior conteúdo lipídico, enquanto uma maior densidade pode refletir adipócitos atrofiados. Além disso, marcadores inflamatórios têm se mostrado úteis na predição de desfechos desfavoráveis no câncer. Em adição, achados histopatológicos, como a presença de desmoplasia, têm sido associados a um prognóstico desfavorável no CCR. Portanto, estudos que investiguem a relação intrínseca entre a distribuição de gordura visceral e subcutânea, inflamação e características histopatológicas são de grande importância para elucidar os desdobramentos relacionados aos desfechos clínicos em pacientes cirúrgicos com CCR. Dessa forma, esse estudo tem por objetivo avaliar a associação entre a radiodensidade do tecido adiposo, características morfológicas tumorais e seu poder preditivo de sobrevida global (SG) em pacientes com CCR. Trata-se de uma coorte retrospectiva, desenvolvida entre 2007 e 2015, envolvendo pacientes adultos com CCR. A composição corporal foi avaliada por meio de TC da terceira vértebra lombar. A radiodensidade do tecido adiposo visceral (RDTAV) e a radiodensidade do tecido adiposo subcutâneo (RDTAS) foram categorizadas em tercís. O estado inflamatório foi avaliado utilizando-se a razão neutrófilo-linfócito (RNL), a razão linfócito-monócito (RLM), a razão plaqueta-linfócito (RPL) e o índice de resposta inflamatória sistêmica (IRIS). Foi calculada a SG em cinco anos. As correlações foram analisadas pelo coeficiente de correlação de *Spearman*. A regressão logística foi utilizada para analisar a associação entre as variáveis, calculando-se o *odds ratio* com intervalos de confiança (IC) de 95%. O modelo de risco proporcional de Cox foi utilizado para avaliar o poder preditivo das variáveis por meio do *hazard ratio* com IC de 95%. Em uma análise inicial, um grupo de 278 pacientes foi considerado elegível para o estudo. Não foram encontradas correlações significativas entre a RDTAS ou a RDTAV e o IRIS. Observou-se que o segundo tercil da RDTAV foi um fator independente de proteção para a SG. Primeiro e segundo tercil da RDTAS foram identificados como fatores de proteção para a SG na vigência de quimioterapia adjuvante e quimioterapia adjuvante combinada com radioterapia. Em uma segunda análise, que incluiu 231 pacientes e considerou dados histopatológicos, os estágios II e III do CCR e uma baixa RDTAV foram identificados como fatores de risco independentes para o desenvolvimento de desmoplasia. O estágio III, a presença de desmoplasia moderada a alta, o terceiro tercil da RNL e o terceiro tercil do IRIS foram identificados como fatores de risco independentes para uma menor SG. Os resultados sugerem que uma menor RDTAS, indicando um maior teor de gordura, pode alterar o prognóstico da SG em pacientes com CCR em tratamento adjuvante com agentes antineoplásicos. Além disso, o aumento da gordura visceral é um fator significativo predisponente para o desenvolvimento de desmoplasia. Níveis mais elevados de desmoplasia, da RNL e do IRIS estão associados de forma significativa a taxas reduzidas de SG em um período de cinco anos.

Palavras-chave: composição corporal; marcadores inflamatórios; quimioterapia; câncer colorretal; prognóstico; desmoplasia; sobrevida global.



## ABSTRACT

ANDRÉ, Julio Cezar Sillos. Association between radiodensity of adipose tissue, tumor morphological characteristics, and overall survival of patients with colorectal cancer. 2023. Thesis (PhD degree in Nutrition Science) - Instituto de Nutrição Josué de Castro, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2023.

Colorectal cancer (CRC) ranks as the third most prevalent neoplasia among different types of cancer on a global scale. According to the National Cancer Institute, it is estimated that there will be 45,630 new cases of CRC in Brazil in 2023. Changes in nutritional status, often observed in cancer patients, can negatively impact quality of life and increase mortality. In this context, computed tomography (CT) is a tool that enables a more precise evaluation of body composition, which has prognostic implications for CRC. Adipose tissue radiodensity has been identified as a new prognostic marker for malignancies. Lower radiodensity indicates larger adipocytes with higher lipid content, while higher density may reflect atrophied adipocytes. In addition, inflammatory markers have been shown to be useful in predicting unfavorable outcomes in cancer. Furthermore, histopathological findings, such as the presence of desmoplasia, have been associated with an unfavorable prognosis in CRC. Therefore, studies investigating the intrinsic relationship between visceral and subcutaneous fat distribution, inflammation, and histopathological characteristics are of great importance in elucidating the clinical outcomes in surgical CRC patients. Thus, his study aims to evaluate the association between radiodensity of adipose tissue, morphological tumor characteristics, and their predictive power for overall survival (OS) in patients with CRC. It is a retrospective cohort study conducted between 2007 and 2015, involving adult patients with CRC. Body composition was assessed using CT of the third lumbar vertebra. Visceral adipose tissue radiodensity (VAT<sub>d</sub>) and subcutaneous adipose tissue radiodensity (SAT<sub>d</sub>) were categorized into tertiles. Inflammatory status was assessed using the neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), lymphocyte-monocyte ratio (LMR), platelet-lymphocyte ratio (PLR), and systemic inflammatory response index (SIRI). Five-year OS was calculated. Correlations were analyzed using Spearman's correlation coefficient. Logistic regression was used to analyze the association between variables, calculating the odds ratio with 95% confidence intervals (CI). The Cox proportional hazards model was used to evaluate the predictive power of the variables using hazard ratios with 95% CI. In an initial analysis, a group of 278 patients was considered eligible for the study. No significant correlations were found between SAT<sub>d</sub> or VAT<sub>d</sub> and SIRI. It was observed that the second tertile of VAT<sub>d</sub> was an independent protective factor for OS. The first and second tertiles of SAT<sub>d</sub> were identified as protective factors for OS in the presence of adjuvant chemotherapy and adjuvant chemotherapy combined with radiotherapy. In a second analysis, which included 231 patients and considered histopathological data, stage II and III CRC and low VAT<sub>d</sub> were identified as independent risk factors for the development of desmoplasia. Stage III, the presence of moderate to high desmoplasia, the third tertile of NLR, and the third tertile of IRIS were identified as independent risk factors for lower OS. The results suggest that lower SAT<sub>d</sub>, indicating a higher fat content, may alter the prognosis of OS in CRC patients undergoing adjuvant treatment with antineoplastic agents. In addition, increased visceral fat is a significant predisposing factor for the development of desmoplasia. Higher levels of desmoplasia, NLR, and SIRI are significantly associated with reduced OS rates over a five-year period.

Keywords: body composition, inflammatory markers, chemotherapy, colorectal cancer, prognosis, desmoplasia, overall survival.

## LISTA DE TABELAS

### Manuscrito 1

- Table 1 - Demographic and clinicopathological characteristics of the patients with colorectal cancer (n=278). 44
- Table 2 - Univariate and multivariate Cox regression of predictive factors of overall survival in five years in surgical patients with colorectal cancer. 47
- Table 3 - Association of body adiposity and treatment in predicting overall survival in surgical patients with colorectal cancer. 49

### Manuscrito 2

- Table 1 - Epidemiological and clinicopathological profiles of the patients with colorectal cancer (N= 231). 67
- Table 2 - Univariate and multivariate logistic regression of associated factors to desmoplasia in surgical patients with colorectal cancer. 69
- Table 3 - Univariate logistic regression of associated factors to tumor aggressiveness in surgical patients with colorectal cancer. 71
- Table 4 - Multivariate logistic regression of associated factors to tumor aggressiveness in surgical patients with colorectal cancer. 73
- Table 5 - Univariate and multivariate Cox regression of predictive factors of overall survival in five years in surgical patients with colorectal cancer. 75

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Exemplo de imagem do corte da terceira vértebra lombar pela técnica da tomografia computadorizada - massa muscular, gordura intramuscular, visceral e subcutânea. 25

### Manuscrito 1

Figure 1 - Study flowchart. 42

Supplementary Figure 1 - Time-dependent receiver operating characteristic curve of the Systemic inflammation response index as a predictor of death in 5 years in patients with colorectal cancer. 43

Figure 2 - Spearman correlation analysis between (A) visceral adipose tissue radiodensity (female) and SIRI; (B) visceral adipose tissue radiodensity (male) and SIRI; (C) subcutaneous adipose tissue radiodensity (female) and SIRI; (D) subcutaneous adipose tissue radiodensity (male) and SIRI in surgical patients with colorectal cancer. 45

Figure 3 - Correlations between Overall survival and (A) tertile VAT<sub>d</sub>, (B) tertile SAT<sub>d</sub> in surgical patients with colorectal cancer. 46

### Manuscrito 2

Figure 1 - Study flowchart. 66

Figure 2 - Kaplan-Meier survival curves were employed to stratify surgical patients with colorectal cancer based on (A) Desmoplastic reaction, (B) tertile VAT<sub>d</sub>, (C) tertile SAT<sub>d</sub>, (D) Staging, (E) SIRI and (F) NLR. 77

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

### Português

CCR - Câncer colorretal

CEP - Comitê de Ética e Pesquisa

DEXA - Densitometria por dupla emissão de raios-X

DM - Diabetes *Mellitus*

IC - Intervalo de confiança

IDH - Índice de Desenvolvimento Humano

IL-1 - Interleucina-1

IL-6 - Interleucina-6

IMC - Índice de massa corporal

INCA - Instituto Nacional de Câncer

IRIS - Índice de Resposta à Inflamação Sistêmica

L3 - Terceira vértebra lombar

QT - Quimioterapia

RDTAS - Radiodensidade do tecido adiposo subcutâneo

RDTAV - Radiodensidade do tecido adiposo visceral

RLM - Razão linfócito/monócito

RM - Ressonância magnética

RNL - Razão neutrófilo/linfócito

RPL - Razão plaqueta/linfócito

RT - Radioterapia

SG - Sobrevida global

TC - Tomografia computadorizada

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TNF- $\alpha$  - Fator de necrose tumoral- $\alpha$

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

### Inglês

*AJCC - American Joint Committee on Cancer*

*AUC - Area under the curve*

*CI - Confidence interval*

*CRC - Colorectal cancer*

*CT - Computed tomography*

*EDTA - Ethylenediamine tetraacetic acid*

*EWGSOP - European Working Group on Sarcopenia in Older People*

*HR - Hazard ratios*

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

*LMR - Lymphocyte-to-monocyte ratio*

*NLR - Neutrophil-to-lymphocyte ratio*

*OR - Odds ratios*

*PLR - Platelet-to-lymphocyte ratio*

*ROC - Receiver Operating Characteristic*

*SAT<sub>d</sub> - Subcutaneous adipose tissue radiodensity*

*SIRI - Systemic inflammatory response index*

*SPSS - Statistical Package for Social Sciences*

*TMA - Tissue Microarray*

*TNM - Tumor-Node-Metastasis*

*VAT<sub>d</sub> - Visceral adipose tissue radiodensity*

## SUMÁRIO

<b>INTRODUÇÃO</b>	17
<b>1 REVISÃO DA LITERATURA</b>	19
1.1 Definição e epidemiologia do câncer colorretal	19
1.2 Características histopatológicas do câncer colorretal	20
1.3 Adiposidade corporal no câncer	22
1.4 Avaliação nutricional por tomografia computadorizada	23
1.5 Inflamação e câncer	25
<b>2 JUSTIFICATIVA</b>	27
<b>3 HIPÓTESE</b>	28
<b>4 OBJETIVOS</b>	29
4.1 Objetivo geral	29
4.2 Objetivos específicos	29
<b>5 MATERIAIS E MÉTODOS</b>	30
5.1 Local do estudo	30
5.2 Desenho do estudo	30
5.3 Critérios de inclusão	30
5.4 Critérios de exclusão	30
5.5 Amostra	30
5.6 Coleta de dados	31
5.7 Marcadores inflamatórios	31
5.8 Análise da composição corporal	31
5.9 Técnica histopatológica	32
5.10 Sobrevida Global	33
5.11 Análise estatística	33
5.12 Ética	34
<b>6 RESULTADOS</b>	35
<b>6.1 Manuscrito 1: Predictive power of body fat density measured by computed tomography in the adjuvant treatment of patients with colorectal cancer: a cohort study.</b>	36
6.1.1 Abstract	36
6.1.2 Introduction	37
6.1.3 Methods	38
6.1.3.1 Patient selection	38
6.1.3.2 Demographic and clinicopathological data	39
6.1.3.3 CT data extraction	39
6.1.3.4 Inflammatory marker	40

6.1.3.5 Overall survival	40
6.1.3.6 Statistical analysis	41
6.1.4 Results	42
6.1.5 Discussion	50
6.1.6 Conclusion	53
6.1.7 Acknowledgment	53
6.1.8 Sources of support	53
6.1.9 Author declarations	53
6.1.10 Reference	54
<b>6.2 Manuscrito 2: Visceral adipose tissue radiodensity measured by computed tomography is associated with increased desmoplasia in colorectal tumors: a cohort study</b>	<b>59</b>
6.2.1 Abstract	59
6.2.2 Introduction	60
6.2.3 Methods	61
6.2.3.1 Participant recruitment	61
6.2.3.2 Patients and clinical samples	62
6.2.3.3 CT imaging data acquisition	62
6.2.3.4 Biomarkers of inflammation	63
6.2.3.5 Survival outcome	63
6.2.3.6 Histological categorization	63
6.2.3.7 Data analysis	64
6.2.4 Results	65
6.2.5 Discussion	78
6.2.6 Conclusion	80
6.2.7 Acknowledgment	81
6.2.8 Sources of Support	81
6.2.9 Author Declarations	81
6.2.10 Reference	82
<b>7 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>	<b>89</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>90</b>
<b>APÊNDICES</b>	
A. Termo de consentimento livre e esclarecido	99
B. Formulário de coleta de dados	104
<b>ANEXOS</b>	
A. Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa	109
B. Artigo publicado em periódico como coautor durante o curso de doutorado	119
C. Artigo publicado em periódico como coautor durante o curso de doutorado	120

## APRESENTAÇÃO

A presente tese teve como objetivo principal avaliar a associação entre a adiposidade visceral e subcutânea, características morfológicas tumorais e sobrevida global de pacientes com câncer colorretal. Além disso, considerando as evidências científicas que apontam o estado nutricional como um fator potencialmente modificável, a identificação de preditores, nesse contexto, pode subsidiar o aconselhamento nutricional individualizado e o tratamento especializado.

Os dados amostrais deste estudo fazem parte de um projeto maior denominado "Caracterização do perfil lipídico tecidual, alterações moleculares e influência do estado nutricional nos desfechos clínicos em pacientes com câncer colorretal", fruto de uma notável parceria entre o Instituto Nacional de Câncer (INCA) e a Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). A pesquisa em questão é realizada no próprio INCA, órgão auxiliar do Ministério da Saúde, localizado na cidade do Rio de Janeiro, responsável pelo desenvolvimento e coordenação de ações integradas de prevenção e combate ao câncer no Brasil, o qual tenho a honra de fazer parte, como nutricionista, há 12 anos.

Considerando os resultados obtidos nesta pesquisa, foram produzidos dois manuscritos que compõem a presente tese. Embora independentes, esses manuscritos abordam a temática da composição corporal e sua associação com desfechos clínicos em pacientes oncológicos. O primeiro manuscrito, intitulado "*Predictive power of body fat density measured by computed tomography in the adjuvant treatment of patients with colorectal cancer: a cohort study*", avaliou o poder preditivo da radiodensidade da gordura subcutânea e visceral na sobrevida global de pacientes com câncer colorretal no tratamento adjuvante. O segundo manuscrito, intitulado "*Visceral adipose tissue radiodensity measured by computed tomography is associated with increased desmoplasia in colorectal tumors: a cohort study*", apresentou a associação encontrada entre a gordura visceral e achados histopatológicos, como níveis de desmoplasia, considerados fatores prognósticos negativos.

Além de serem motivados pela necessidade de melhor compreensão da composição corporal e seus desfechos clínicos e nutricionais em indivíduos com câncer, os resultados desta pesquisa podem oferecer contribuições e uma base para que também outros pesquisadores possam explorar esse campo repleto de oportunidades e elementos ainda não respondidos, culminando, assim, no que seria o ápice de todo esse processo: um melhor prognóstico para o paciente com câncer.



## INTRODUÇÃO

O câncer colorretal (CCR) é a segunda doença oncológica mais comum em mulheres e a terceira em homens no mundo (SUNG *et al.*, 2021). Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), estimam-se 21.970 casos novos de CCR em homens e 23.660 em mulheres para o ano de 2023, no Brasil (INCA, 2022), sendo considerada uma das principais causas de morte no globo terrestre (ALLEMANI *et al.*, 2015; ARNOLD *et al.*, 2017; BRAY *et al.*, 2021).

O CCR é considerado uma doença do “estilo de vida”, cuja incidência é maior em países onde os indivíduos possuem como hábito alimentar um elevado consumo de carnes vermelhas e carnes processadas, baixa ingestão de frutas, legumes e verduras, inatividade física, alta prevalência de obesidade e sobrepeso, consumo de álcool e tabagismo, além da idade igual ou acima de 50 anos (AKIMOTO *et al.*, 2021; INCA, 2022). Fatores hereditários também estariam relacionados ao aumento do risco de desenvolvimento do CCR: histórico familiar e/ou pólipos adenomatosos, assim como histórico familiar de doença inflamatória intestinal crônica (doença de Crohn ou colite ulcerativa) e diabetes *mellitus* (DM) tipo 2 (SMITH *et al.*, 2019; INCA, 2022).

O excesso de peso (sobrepeso e obesidade) é descrito como fator de risco preponderante para o desenvolvimento do câncer em diversos sítios anatômicos, incluindo a região colorretal (BIANCHINI *et al.*, 2002; BROWN, MCTIERNAN, 2020; INCA, 2022). Autores de uma meta-análise, analisando 70.000 eventos, foram categóricos em concluir que o elevado índice de massa corporal (IMC) e o maior perímetro de cintura foram direta e independentemente relacionados com a incidência do CCR (MOGHADDAM *et al.*, 2007). Outras meta-análises, realizadas com estudos de coorte, corroboram a associação entre obesidade e ocorrência do CCR (DAI *et al.*, 2007; MA *et al.*, 2013; DONG *et al.*, 2017).

Uma hipótese para a relação entre obesidade e câncer remete-se ao tecido adiposo visceral, conhecido por produzir adipocinas pró-inflamatórias em maior quantidade (SAMARAS *et al.*, 2010; OUCHI *et al.*, 2011; FALLONE *et al.*, 2018), além do maior infiltrado de células imunes encontrado no mesmo (BRUUN *et al.*, 2005). O excesso de adiposidade visceral tem sido associado ao aumento do risco de câncer gastrointestinal (AHECHU *et al.*, 2018). Evidências sugerem que a inflamação sistêmica, assim como o as alterações metabólicas observadas na obesidade visceral, sustentam essa associação (DOYLE *et al.*, 2013; AHECHU *et al.*, 2018).

Ademais, a inflamação é considerada um processo chave para a ativação de mudanças histopatológicas, como a desmoplasia e a infiltração linfocitária tecidual, relacionadas com o prognóstico do CCR (SUAREZ-CARMONA *et al.*, 2017; SHU *et al.*, 2019; MOCHIZUKI *et al.*, 2020; BAI *et al.*, 2022). A desmoplasia, repercutindo em maior concentração de tecido fibrótico ao

redor do tumor, é associada ao aumento do risco de morte, progressão e recorrência do CCR (HUANG *et al.*, 2020; MOCHIZUKI *et al.*, 2020; ZELTZ *et al.*, 2020). Por outro lado, a infiltração linfocitária tecidual, como um desdobramento da resposta imunológica do hospedeiro à infiltração tumoral, tem sido apontada um fator prognóstico favorável (BAI *et al.*, 2022).

Nesse contexto inflamatório, vale acrescentar que a Razão Neutrófilo/Linfócito (RNL), a Razão plaqueta/linfócito (RPL), a Razão linfócito/monócito (RLM) e o Índice de Resposta à Inflamação Sistêmica (IRIS) têm sido utilizados como ferramentas prognósticas importantes na prática clínica. Essas ferramentas são derivadas de biomarcadores inflamatórios facilmente obtidos por hemograma e têm sido descritos como úteis na predição do pior prognóstico no CCR (ASHIZAWA *et al.*, 2020; YATABE *et al.*, 2020; ZAGER *et al.*, 2020).

Assim, o aumento da atenção científica tem se concentrado na avaliação prognóstica e na identificação dos fatores preditivos de resultados clínicos em pacientes com CCR (KONCINA, *et al.*, 2020). Pesquisadores têm sugerido que avaliar a composição corporal pode ser útil na avaliação prognóstica do CCR (BLACK *et al.*, 2017; FLEMING *et al.*, 2021). Para a avaliação da composição corporal, a tomografia computadorizada (TC) tem se mostrado cada vez mais relevante, além de ser um exame de conveniência em casos cirúrgicos (MOURTZAKIS *et al.*, 2008; BLACK *et al.*, 2017). Autores já relataram a associação entre a distribuição do tecido adiposo e da massa livre de gordura como ferramenta prognóstica para complicações pós-operatórias, internação e mortalidade (MARTIN *et al.*, 2018; FLEMING *et al.*, 2021).

Desse modo, considerando os marcadores prognósticos supracitados e a escassez de estudos que investiguem a intrínseca associação entre a distribuição de gordura corporal, visceral e subcutânea, inflamação e as características histopatológicas, o presente trabalho tem por finalidade avaliar a associação entre essas variáveis e a sobrevida global (SG) em até 5 anos em pacientes com CCR.

## 1 REVISÃO DA LITERATURA

### 1.1 Definição e epidemiologia do câncer colorretal

O câncer tornou-se um problema de saúde pública no mundo e tem sido considerado como uma limitação importante para o aumento da expectativa de vida em muitos países (BRAY *et al.*, 2021). Em acréscimo, tumores malignos estão entre as quatro principais causas de morte prematura na maioria dos países. A incidência e a mortalidade por câncer vêm aumentando por conta de inúmeros fatores, tais como envelhecimento da população, crescimento populacional, como também mudança na distribuição e na prevalência dos fatores de risco, especialmente os associados ao desenvolvimento socioeconômico (BRAY *et al.*, 2021; SUNG *et al.*, 2021).

Ainda convém lembrar que há uma transição dos principais tipos de câncer mais incidentes nos países em desenvolvimento, como o Brasil, com um declínio dos tipos de câncer associados à infecções e o aumento daqueles associados à melhoria das condições socioeconômicas, além de inserção de hábitos e atitudes associados à urbanização (MCGUIRE, 2016; BRAY *et al.*, 2018; SUNG *et al.*, 2021).

A estimativa para cada ano do triênio 2023-2025 no Brasil indica que haverá 704 mil novos casos de câncer. Desses, 70% são esperados nas regiões Sul e Sudeste. O tipo de tumor maligno mais comum é o de pele não melanoma (31,3% do total de casos), seguido pelo câncer de mama em mulheres (10,5%), próstata (10,2%), cólon e reto (6,5%), pulmão (4,6%) e estômago (3,1%). O câncer de mama, o mais comum entre as mulheres (após o de pele não melanoma), terá 74 mil novos casos previstos por ano até 2025. Nas regiões mais desenvolvidas, em seguida, vem o câncer de cólon e reto. Porém, nas regiões com Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) mais baixo, o câncer do colo do útero ocupa essa posição. Entre os homens, o câncer de próstata é predominante em todas as regiões, totalizando 72 mil casos novos estimados a cada ano no próximo triênio, ficando atrás apenas do câncer de pele não melanoma. Nas regiões com maior IDH, o CCR ocupa a segunda ou terceira posição, dependendo da região. No entanto, nas regiões com menor IDH, o câncer de estômago é o segundo ou terceiro mais frequente entre a população masculina (INCA, 2022).

Complementando, o CCR refere-se aos tumores malignos localizados no intestino grosso e no reto, fortemente relacionados ao estilo de vida e ao hábito alimentar, caracterizado pela elevada ingestão de carnes vermelhas e carnes processadas e baixa ingestão de frutas, legumes e verduras (HOWLADER *et al.*, 2018; AKIMOTO *et al.*, 2021; INCA, 2022). Inclusive, associa-se com a ocorrência de sobrepeso e obesidade, inatividade física, consumo de álcool e tabagismo. A história

familiar, a predisposição genética ao desenvolvimento de doenças crônicas do intestino e a idade também são fatores de risco para o desenvolvimento desse tipo de câncer (AKIMOTO *et al.*, 2021; INCA, 2022).

Em adição, vale apontar que o CCR é passível de tratamento e, na maioria dos casos, é curável, quando detectado precocemente, não tendo acometido outros órgãos (INCA, 2022). Reforça-se que a cirurgia é a primeira opção de tratamento em estágios iniciais. A radioterapia e a quimioterapia podem ser usadas como terapia neoadjuvante, objetivando redução da massa tumoral, ou como terapia adjuvante, com a propósito de redução das células tumorais residuais. Quanto aos pacientes com doença avançada, a quimioterapia, terapia-alvo, ablação ou embolização podem ser consideradas (HOWLADER *et al.*, 2018).

As taxas de sobrevida em cinco anos são variáveis, de acordo com a região do globo terrestre, compreendendo de 20% a 60% (EL-SHAMI *et al.*, 2015), sendo que, em estágios iniciais da doença, a sobrevida pode chegar a 90% (HOWLADER *et al.*, 2018). Ressalta-se que grande parte desses tumores se inicia a partir de pólipos, que são lesões benignas que podem crescer na parede interna do intestino grosso (INCA, 2022).

## **1.2 Características histopatológicas do câncer colorretal**

O CCR abrange os tumores que se iniciam no intestino grosso, o cólon, passando pelo reto, indo até a porção final, o ânus. Uma quantidade expressiva desses tumores inicia-se a partir de pólipos, que são lesões benignas que podem crescer na parede interna do intestino grosso (INCA, 2022). A probabilidade de um indivíduo desenvolver CCR ao longo da vida é de cerca de 4% a 5%, variando conforme como idade, histórico de doenças e estilo de vida (MÁRMOL *et al.*, 2017).

Ressalta-se que a maioria dos tumores do cólon e reto diagnosticados, aproximadamente 90%, são adenocarcinomas, ou seja, partem das células que lubrificam o interior da mucosa intestinal. Outros tipos histológicos, tais como carcinoide, que acometem células produtoras de hormônios no intestino delgado ou grosso, tumor estromal gastrointestinal, presentes na parede dos órgãos do trato digestivo, e linfomas, são relativamente incomuns (FLETCHER, 2007).

Após o diagnóstico de CCR, o estadiamento clínico e patológico é essencial para determinar o tamanho tumoral, presença de linfonodos, bem como presença de metástases, o que, por sua vez, fornece uma estrutura para determinar o prognóstico e a terapia. O sistema de estadiamento *Tumor-Node-Metastasis* (TNM), desenvolvido pela *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), continua sendo o padrão-ouro para avaliação do prognóstico de CCR recém-diagnosticado. Originalmente desenvolvido em 1968, o sistema de estadiamento TNM expandiu-se desde então

para orientar inúmeras diretrizes internacionais (QUIRKE *et al.*, 2007; KO, PYO, 2019; CHEN *et al.*, 2021).

Desta forma, identificar as características histopatológicas do tumor são fundamentais para o melhor direcionamento do tratamento oncológico de escolha, bem como avaliar prognóstico (PĂTRAȘCU *et al.*, 2022). As mudanças histopatológicas que ocorrem na vigência de um tumor são variáveis (JAKUBOWSKA *et al.*, 2015; PARK *et al.*, 2015).

Em adição, o microambiente tumoral pode desempenhar um papel decisivo na progressão do tumor, além de agir como um potencial agente modulador da resposta inflamatória local (PARK *et al.*, 2015). Embora a relação entre inflamação e câncer seja bem reconhecida, o papel do ambiente inflamatório no prognóstico do CCR permanece obscuro (JAKUBOWSKA *et al.*, 2017). Assim, achados histopatológicos podem desempenhar algum papel na resposta tumoral e do hospedeiro, repercutindo também na abordagem terapêutica a ser iniciada (PĂTRAȘCU *et al.*, 2022).

A invasão perineural, por exemplo, que é a disseminação de células tumorais ao longo dos nervos periféricos, está associada a um maior risco de metástase para linfonodos, ossos e outros órgãos. Esse achado histopatológico reflete uma agressividade tumoral aumentada e está relacionado a um prognóstico desfavorável (LIU *et al.*, 2022). Outros diferentes achados podem ser encontrados na vigência do câncer, como a invasão linfonodal e a desmoplasia que, inclusive, estariam relacionados com a progressão tumoral e a resistência à terapia antineoplásica (SUAREZ-CARMONA *et al.*, 2017; SHU *et al.*, 2019; MOCHIZUKI *et al.*, 2020; CHEN *et al.*, 2021).

A presença de invasão linfonodal é considerada um fator prognóstico negativo no CCR. Indivíduos com esse comprometimento em linfonodos apresentam maior probabilidade de recorrência da doença e desenvolvimento de metástases (CHEN *et al.*, 2021). A desmoplasia, processo caracterizado pelo crescimento de tecido conjuntivo fibroso em resposta a estímulos anormais ou lesões, como câncer, inflamação crônica ou cicatrização de feridas, é comumente observada perto de tumores sólidos malignos (ZELTZ *et al.*, 2020). Ressalta-se, além disso, que o aumento do risco de morte, progressão e recorrência do CCR estariam associados à desmoplasia (HUANG *et al.*, 2020; MOCHIZUKI *et al.*, 2020). Entretanto, as interligações entre o microambiente desmoplásico e a reprogramação metabólica permanecem amplamente inexplorados (HUANG *et al.*, 2020). Em locais desmoplásicos, a deposição excessiva de várias proteínas da matriz extracelular pode facilitar, supostamente, a progressão tumoral através da alteração da distribuição local de citocinas e rigidez do substrato (ZIPPI *et al.*, 2017; HUANG *et al.*, 2020; MOCHIZUKI *et al.*, 2020).

Ademais, o tumor quando adquire capacidade para infiltrar no estroma e perpassar pelos canais linfáticos, que oferecem pouca resistência à penetração das células tumorais, ao atingir a

circulação podem se desprender. Contudo, considerando o mecanismo normal de defesa do corpo humano, a maioria dessas células é rapidamente destruída. Porém, algumas células tumorais conseguem proliferar-se dentro da veia ou infiltrar-se no estroma. A presença de invasão venosa e linfática pelo tumor, por exemplo, já foi demonstrada como um fator adverso independente no prognóstico do CCR (KO, PYO, 2019; CHEN *et al.*, 2021).

### 1.3 Adiposidade corporal no câncer

Estudos de revisão sistemática apontam, continuamente, que doenças malignas relacionadas à obesidade devem ser uma prioridade em saúde pública (AVGERINOS *et al.*, 2019; SLAWINSKI *et al.*, 2020). Há evidências convincentes de que o excesso de peso corporal está associado a um risco aumentado de desenvolvimento de câncer em pelo menos 13 locais anatômicos, incluindo adenocarcinomas endometrial, esofágico, renal e pancreático; carcinoma hepatocelular; câncer cardíaco gástrico; meningioma; mieloma múltiplo; CCR, de mama pós-menopausa, de ovário, de vesícula biliar e de tireoide (AVGERINOS *et al.*, 2019; BROWN, MCTIERNAN, 2020).

Aponta-se, inclusive, que o IMC elevado ( $\geq 25,0 \text{ kg/m}^2$ ) possa influenciar na seleção da abordagem cirúrgica em diversos tipos de câncer, bem como dosagem da quimioterapia a ser prescrita, além de afetar, adversamente, os resultados pós-operatórios (GALLO *et al.*, 2020; SLAWINSKI *et al.*, 2020).

Os mecanismos biológicos mais discutidos que ligam a obesidade ao câncer contemplam a resistência à insulina e as anormalidades do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-I, do inglês *Insulin-like Growth Factor-1*); biossíntese e via dos hormônios sexuais; inflamação crônica subclínica de baixo grau e estresse oxidativo; alterações na fisiopatologia da adipocina; fatores decorrentes da deposição de gordura ectópica; microambiente e perturbações celulares, incluindo anormalidades vasculares, estresse do retículo endoplasmático e migração de células progenitoras adiposas; perturbação dos ritmos circadianos; nutrientes dietéticos; microbioma intestinal alterado; e fatores mecânicos (AVGERINOS *et al.*, 2019).

Autores de uma meta-análise, realizada a partir da seleção de diversos estudos de coorte, concluíram que valores acima dos pontos de corte para CC aumentaria o risco de CCR em 42%. Assim, o trabalho em questão aponta que a obesidade central poderia ter um papel importante no desenvolvimento dessa enfermidade (DONG *et al.*, 2017).

Por outro lado, o paradoxo da obesidade no risco de câncer e mortalidade tem sido vastamente discutido. De forma geral, autores abordam possíveis benefícios de uma reserva de gordura aumentada em momentos específicos no curso de uma doença (CESPEDES *et al.*, 2018;

GALLO *et al.*, 2020; BOSELLO, VANZO, 2021). Porém, a fim de se evitar interpretações espúrias, reforça-se que estudos precisam concentrar-se em trabalhos prospectivos com metodologia bem delineada, objetivando melhorar a interpretação da causalidade (AVGERINOS *et al.*, 2019; GALLO *et al.*, 2020; SLAWINSKI *et al.*, 2020). Assim, avaliações imprecisas podem levar a uma subestimação sistemática do impacto da obesidade na morbidade e mortalidade prematura (BOSELLO, VANZO, 2021).

#### **1.4 Avaliação da composição corporal por tomografia computadorizada**

A avaliação da composição corporal por métodos de imagem tem sido considerada padrão ouro. Dentre os métodos de referência utilizados, a ressonância magnética (RM) e a TC são considerados precisos e acurados por apresentar elevado grau de especificidade na discriminação dos componentes da massa livre de gordura (músculo esquelético e não esquelético, órgãos viscerais e osso) e o tecido adiposo (subcutâneo, visceral e intramuscular) (HEYMSFIELD *et al.*, 1997; MITSIOPOULOS *et al.*, 1998). Além disso, a avaliação do conteúdo de gordura intramuscular fornece informações adicionais a respeito da qualidade muscular (VISSER *et al.*, 2005; DELMONICO *et al.*, 2009; MALIETZIS *et al.*, 2016).

A RM tem como princípio a emissão de ondas de rádio que incidem sobre os núcleos de hidrogênio corporais, submetidos a um campo magnético, o que geram imagens do tecido (HEYMSFIELD *et al.*, 1997). Esta técnica tem a vantagem de não utilizar radiação. Entretanto, o alto custo, o acesso limitado e a dificuldade técnica restringem seu uso (PRADO, HEYMSFIELD, 2014). Em um estudo com indivíduos saudáveis, foi constatado boa correlação dos valores de massa muscular e adiposa da região lombar, obtidos através dos exames de RM, com as respectivas reservas corporais (SHEN *et al.*, 2004). A técnica da TC consiste na atenuação dos raios X, de acordo com as diferentes densidades de cada tecido (HEYMSFIELD *et al.*, 1997). Semelhante à RM, essa técnica se caracteriza por elevado custo, acesso limitado e dificuldade técnica, o que limita o seu emprego para avaliação exclusiva da composição corporal (PRADO, HEYMSFIELD, 2014).

Particularmente nos pacientes com câncer, os exames de TC são realizados com a finalidade de propiciar o estadiamento tumoral e o monitoramento da resposta ao tratamento, o que torna conveniente a sua utilização para a avaliação da composição corporal, sem mais custos, ou mesmo exposição à nova radiação. No entanto, a maioria dos exames de TC realizados nesse grupo de pacientes contemplam regiões corporais específicas (PRADO, HEYMSFIELD, 2014). Em 2008, Mourtzakis e colaboradores demonstraram em pacientes com tumor de cólon e pulmão avançado

que a massa muscular e adiposa quantificada na região localizada ao nível da terceira vértebra lombar (L3), através de TC, apresentou forte correlação com os valores de massa livre de gordura e de gordura corporal avaliados pela densitometria por dupla emissão de raios-X (DEXA). Neste contexto, o *European Working Group on Sarcopenia in Older People* (EWGSOP) reconhece avaliação da massa muscular através da TC ao nível da L3 como um dos métodos de avaliação da massa muscular em pacientes oncológicos (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019). Contudo, conforme exposto, não é possível expandir o emprego da TC para o âmbito da prática clínica, uma vez que esse equipamento apresenta elevado custo, requer técnico especializado, além de expor o paciente à radiação (PRADO, HEYMSFIELD, 2014).

Em acréscimo, aponta-se que o câncer é uma enfermidade caracterizada pelo aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias que podem levar à alteração da composição corporal, à mioesteatose e ao desenvolvimento da sarcopenia (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019).

A qualidade muscular está associada às alterações musculares que incluem a infiltração de gordura no músculo, conhecida como mioesteatose, a qual se refere ao depósito de gordura localizado no interior do músculo, sob a fáscia e entre as fibras musculares. A mioesteatose emergiu como um importante fator relacionado à capacidade funcional em idosos, independentemente da área muscular (GOODPASTER *et al.*, 2001; VISSER *et al.*, 2005; DELMONICO *et al.*, 2009). Acrescenta-se, ainda, que a avaliação do conteúdo de gordura intramuscular estaria relacionada à qualidade muscular (MARTIN *et al.*, 2013; HEYMSFIELD *et al.*, 2015; REINDERS *et al.*, 2016).

No entanto, ressalta-se que poucos estudos estão disponíveis na literatura especificando o valor preditivo da composição corporal em pacientes cirúrgicos com CCR, bem as diferentes fases de tratamento posteriores à cirurgia. Recentemente, autores indicaram que a radiodensidade do tecido adiposo, aferida por TC, pode ser um novo biomarcador em pacientes com câncer (DA CUNHA *et al.*, 2021).

Em adição, estudo longitudinal com 167 pacientes apresentando CCR estágio II ou III mostrou que a perda severa de gordura visceral durante a quimioterapia e a baixa radiodensidade do músculo esquelético medida em TCs pós-quimioterapia foram associadas a uma pior SG (CHUNG *et al.*, 2019). Um estudo retrospectivo com 84 pacientes medidos por imagens de TC obtidas antes do início da quimioterapia concluiu que a gordura visceral e subcutânea foram preditores independentes de maior sobrevida em pacientes com carcinoma gástrico localmente avançado tratados com quimioterapia neoadjuvante (LI *et al.*, 2015).

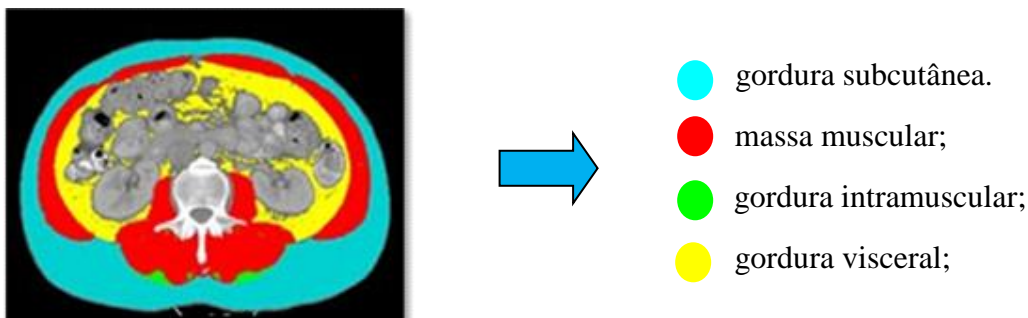
Autores de uma metanálise recente, contemplando 128 artigos quantitativos publicados com diferentes tipos de câncer, sendo 27 deles com pacientes com CCR, concluíram que a adiposidade



visceral e subcutânea não foram significativamente associadas ao aumento do risco de mortalidade geral, morte primária por câncer ou progressão de doença (CHENG *et al.*, 2022).

Assim, levando-se em consideração a alteração do estado nutricional no câncer, bem como seu respectivo papel no prognóstico do paciente com câncer, torna-se imprescindível o uso de métodos de avaliação composição corporal, especialmente em indivíduos que tenham exames de TC, obtidos por conveniência, sem necessidade de nova irradiação, como de praxe acontece no tratamento do CCR.

Figura 1 – Exemplo de imagem do corte da terceira vértebra lombar pela técnica da tomografia computadorizada - massa muscular, gordura intramuscular, visceral e subcutânea.



Fonte: o autor, 2022.

### 1.5 Inflamação e câncer

A inflamação é um processo complexo envolvendo atividades coordenadas de vários tipos de células e mensageiros químicos, além de ser comumente desencadeada por dano ao tecido ou infecção (FRIEDMAN, SHOREY, 2019). Células imunes, principalmente monócitos, macrófagos ou células dendríticas, liberam citocinas pró-inflamatórias, como interleucina-1 (IL-1), fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e interleucina-6 (IL-6), resultando no recrutamento de outras células do sistema imunológico para o local do dano tecidual, além de provocarem mudanças no ambiente local, como o aumento da permeabilidade dos vasos sanguíneos para melhorar o acesso a essas células. A resposta inflamatória, na maioria das vezes, é tipicamente de curta duração, perdurando apenas o tempo necessário para eliminar o patógeno e/ou reparar o tecido danificado (AGGARWAL, GEHLOT, 2009; NETEA *et al.*, 2017; FRIEDMAN, SHOREY, 2019).

Vale reafirmar que obesidade é considerada uma doença multifatorial, caracterizada por compreender um estado pró-inflamatório contínuo (AVGERINOS *et al.*, 2019; BROWN, MCTIERNAN, 2020; BATTINENI *et al.*, 2021). Nesse contexto, meta-análise prévia concluiu que o excesso de peso pode influenciar na carcinogênese por conta desse componente inflamatório potencializado, incluindo no advento do CCR (YOON *et al.*, 2019).

O processo inflamatório, mecanismo natural de defesa do organismo, ao se tornar exacerbado, pode gerar danos irreversíveis ao tecido do hospedeiro, resultando em doenças agudas e crônicas (FRIEDMAN, SHOREY, 2019). Em adição, algumas características peculiares à inflamação também podem ser encontradas no câncer, como a presença de células imunes e mediadores inflamatórios no tecido tumoral (AGGARWAL, GEHLOT, 2009; TODORIC *et al.*, 2016; SINGH *et al.*, 2019).

Assim, há uma interação da inflamação sistêmica e mecanismos de resposta do indivíduo agindo localmente no tumor. Ressalta-se que células do sistema imunológico influenciam na iniciação, crescimento e progressão tumoral, como também se aponta que parte desses desdobramentos são mediados por citocinas pró-inflamatórias (MIERKE, 2014; TODORIC *et al.*, 2016; SINGH *et al.*, 2019). O aumento na produção dessas citocinas é clássico na inflamação sistêmica em pacientes com câncer (AGGARWAL, GEHLOT, 2009; SINGH *et al.*, 2019).

Ademais, evidências apontam que a inflamação relacionada ao câncer poderia desempenhar um papel crucial na progressão e metástase do tumor (MIERKE, 2014; TODORIC *et al.*, 2016; SINGH *et al.*, 2019; YOON *et al.*, 2019; SHYSHKIN, KHRYSTENKO, 2020), inclusive no CCR (WANG, KARIN, 2015; YOON *et al.*, 2019).

## **2 JUSTIFICATIVA**

A literatura especializada aponta que o perfil de distribuição de gordura subcutânea e visceral pode ser útil para avaliar o prognóstico de pacientes com câncer. A relação intrínseca entre adiposidade e inflamação tem sido explorada e envolve mecanismos moleculares complexos que podem influenciar nas características histopatológicas do CCR, impactando diretamente na sobrevida dos pacientes.

Supostamente, a avaliação do microambiente tumoral e sua possível associação com a distribuição de gordura corporal poderiam fornecer informações relevantes para melhor direcionar a terapia a ser implementada em pacientes com CCR.

Portanto, são necessários estudos que investiguem a associação entre a adiposidade subcutânea e visceral, inflamação, características histopatológicas e SG, visando fornecer uma base para um melhor manejo clínico e conduzir, de forma eficaz, um plano adequado de cuidados nutricionais para pacientes com CCR.

### 3 HIPÓTESE

O estudo supracitado apresenta as seguintes hipóteses:

1. O perfil de distribuição de gordura subcutânea e visceral, em pacientes adultos com CCR, está associado à inflamação sistêmica;
2. O perfil de distribuição de gordura subcutânea e visceral, em pacientes adultos com CCR, está associado à SG;
3. O perfil de distribuição de gordura subcutânea e visceral, em pacientes adultos com CCR, está associado às alterações histopatológicas;
4. O perfil de distribuição de gordura subcutânea e visceral, em pacientes adultos com CCR, está associado à progressão tumoral, redução do tempo de sobrevida e um prognóstico mais desfavorável.

## **4 OBJETIVOS**

### **4.1 Objetivo Geral**

Investigar a associação entre a radiodensidade do tecido adiposo subcutâneo e visceral, inflamação, características histopatológicas e seu poder preditivo de sobrevida global em pacientes com câncer colorretal.

### **4.2 Objetivos Específicos**

- Observar a associação da adiposidade subcutânea e visceral e dos marcadores inflamatórios séricos com as variáveis coletadas, tais como idade, sexo, etilismo, tabagismo, localização do tumor, grau de diferenciação, estadiamento, recidiva de doença ou metástase, tipo de tratamento e sobrevida;
- Investigar se a adiposidade subcutânea e visceral e a inflamação possuem associação com processos de invasão tecidual e de linfonodos, metástases e recidivas;
- Verificar a relação entre adiposidade subcutânea e visceral, os marcadores inflamatórios e as características histopatológicas dos pacientes com câncer colorretal;
- Analisar o poder preditivo da adiposidade subcutânea e visceral, marcadores inflamatórios e características histopatológicas na sobrevida global.

## **5 MATERIAIS E MÉTODOS**

### **5.1 Local do estudo**

O estudo foi conduzido no Hospital de Câncer I (HC I), inserido dentro do complexo hospitalar do INCA, na cidade do Rio de Janeiro/RJ. É importante destacar que o INCA é uma instituição especializada em realizar estudos, tratamentos, prevenção, controle e vigilância epidemiológica do câncer no Brasil.

### **5.2 Desenho do estudo**

Trata-se de um estudo de coorte observacional, analítico, retrospectivo.

### **5.3 Critérios de inclusão**

Foram incluídos todos os pacientes com diagnóstico de CCR, confirmado por análise de histopatológica, matriculados no INCA, tendo a cirurgia como tratamento de primeira linha, com idade igual ou superior a 20 anos, de ambos os sexos, com disponibilidade de uma imagem de uma TC, localizada ao nível da L3, realizada até 90 dias antes da cirurgia, matriculados no INCA entre janeiro de 2007 até dezembro de 2015.

### **5.4 Critérios de exclusão**

Foram excluídos pacientes com diagnóstico prévio de outro câncer; sem exames laboratoriais; com metástase à distância ao diagnóstico; submetidos a tratamento neoadjuvante ou cirurgia não curativa; diagnosticado com doença infecciosa ativa; doença hematológica; doença inflamatória crônica ou autoimune; em terapia hormonal; patologia respiratória descompensada; ocorrência de insuficiência cardíaca ou infarto agudo do miocárdio nos últimos 6 meses; uso de drogas imunomoduladoras; transfusão nos últimos 3 meses. Pacientes com imagens de baixa qualidade ou com presença de artefatos também foram excluídos.

### **5.5 Amostra**

O teste *post hoc* foi utilizado para calcular o poder da amostra, considerando dois grupos independentes com resultados dicotômicos, com o auxílio de uma calculadora online (<https://clincalc.com/Stats/Power.aspx>). Para uma taxa de erro alfa de 0,01, o poder amostral foi de 91,6% para óbito em relação à ocorrência de metástase ou recorrência; 89,3% para óbito em relação à RDTAV (radiodensidade do tecido adiposo visceral) e 94,3% para óbito em relação à RDTAS (radiodensidade do tecido adiposo subcutâneo).

## 5.6 Coleta de dados

Foram realizadas análises retrospectivas dos pacientes elegíveis: indivíduos que receberam cirurgia como primeira opção de tratamento e com TC disponível no período proposto. Os registros médicos dos pacientes incluídos no estudo foram revisados, e os seguintes dados foram coletados, referentes ao período pré-tratamento:

*Demográficos:* sexo, idade, etilismo e tabagismo;

*Clínicos:* estadiamento, comorbidades, presença de DM, data do diagnóstico, data do início do tratamento, presença de metástase, tipo de tratamento, peso corporal, estatura, ocorrência de óbito e ocorrência de recidiva da doença;

*Histológico:* tipo histológico, grau de diferenciação celular, presença de invasão e/ou linfonodos comprometidos e tamanho tumoral.

## 5.7 Marcadores inflamatórios

Marcadores inflamatórios dos pacientes elegíveis, tais como RNL, RPL, RLM e o IRIS, foram adquiridos por hemograma de rotina dentro de 2 semanas antes da cirurgia. Contagem de neutrófilos ( $10^{-6}$ ), linfócitos ( $10^{-6}$ ), monócitos ( $10^{-6}$ ) e de plaquetas ( $10^{-3}$ ) foram incluídos. Adicionalmente, verificou-se a RNL, 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). Para o manuscrito 1, o ponto de corte para o IRIS foi obtido pela curva ROC (do inglês *Receiver Operating Characteristic*). Para o manuscrito 2, todos os marcadores inflamatórios foram estratificados em tercís.

## 5.8 Análise da Composição Corporal

A análise da composição corporal foi realizada por meio de TC. As tomografias utilizadas foram coletadas por conveniência, ou seja, o paciente não foi exposto ao exame em decorrência da pesquisa. Avaliou-se o exame de imagem já existente dentro dos 90 dias que antecederam a cirurgia, conforme orientação de estudos recentes (KLASSEN *et al.*, 2020; CARVALHO *et al.*, 2021).

Para o exame, os pacientes seguiram os protocolos institucionais padrão da unidade de tratamento oncológico ao qual foram submetidos, que incluem jejum nas 4 horas que antecedem o exame e uso de roupas que não causem interferência no tomógrafo. A análise da imagem, com sua posterior coloração, foi realizada por profissional treinado.

A composição corporal foi determinada a partir do uso do *SliceOmatic software version 5.0* (Tomovision, Canada). A massa muscular e adiposa foram avaliadas através das imagens localizadas ao nível da L3. Para o cálculo das áreas correspondentes, foram considerados os valores de atenuação de cada tecido estimada pela escala de Hounsfield: de -29HU a +150HU para músculo, de -190HU a -30HU para gordura subcutânea e de -150HU a - 50HU para gordura visceral (MOURTZAKIS *et al.*, 2008).

## 5.9 Técnica histopatológica

As amostras cirúrgicas dos pacientes selecionados para o estudo foram fixadas em formol e embebidas em parafina. As lâminas coradas com hematoxilina e eosina da peça cirúrgica dos pacientes foram reavaliadas por uma patologista, que selecionou áreas tumorais. A partir dessa seleção foi realizado o preparo do bloco através da técnica de Tissue Microarray (TMA), ao qual um arranjo em matriz de amostras teciduais é estabelecido (KONONEM *et al.*, 1998). Utilizamos a técnica semi-automática com o equipamento Minicore (Alphelis) para preparo do bloco com as amostras. Para cada paciente selecionamos 3 áreas para serem representadas no bloco matriz de TMA.

Amostras de tecido de biópsias ou cirurgias embebidas em parafina foram ressecadas durante a noite a 60°C, em seguida desparafinizadas em xileno e reidratadas por meio de álcoois graduados na água. A atividade endógena da peroxidase foi bloqueada por incubação com peróxido de hidrogênio a 3% por 10 minutos. A recuperação do antígeno foi realizada usando EDTA (do inglês *Ethylenediamine tetraacetic acid*) por 20 minutos na temperatura de 65,98°C, aquecidas em forno de microondas. Reagente próprio foi utilizado como agente de bloqueio durante 10 minutos à temperatura ambiente. As secções foram incubadas com anticorpo primário durante a noite a 4°C. O anticorpo secundário conjugado com peroxidase foi adicionado por 20 minutos a temperatura ambiente e coradas com reagente adequado a detecção de proteínas por 5 minutos.



Os cortes desparafinizados foram corados com hematoxilina de Mayer por 10 minutos (para corar os núcleos) e lavados com água, antes de serem corados com eosina por 10 minutos (para corar o citoplasma). As secções coradas foram desidratadas em etanol a 70%, etanol a 80%, etanol a 90%, etanol a 100% e, finalmente, clareadas por xileno.

A presença de desmoplasia foi avaliada por um patologista experiente que classificou a variável de acordo com a intensidade da exposição no tecido tumoral: alta, média ou baixa reação desmoplásica (UENO *et al.*, 2004).

### 5.10 Sobrevida Global

As análises de SG foram realizadas com os pacientes admitidos até dezembro de 2015. Tal temporalidade é necessária para que todos os pacientes tenham o mesmo tempo de seguimento. Visto que a análise foi realizada no período de 05 anos, finalizou-se o cálculo de sobrevida no ano de 2020. O início do acompanhamento para fins de cálculo de SG foi a data do diagnóstico histopatológico da doença e a data final foi a data do óbito, por qualquer causa. Em adição, foram censurados os pacientes que permaneceram vivos até dezembro de 2020, data essa estipulada como o final do seguimento. Os pacientes que, porventura, interromperam o tratamento tiveram como data de censura o último acompanhamento médico registrado em prontuário, desde que o motivo não tenha sido por óbito, após consulta no Cadastro Nacional de Falecidos.

### 5.11 Análise Estatística

As variáveis categóricas foram expressas como frequências absolutas ou relativas. Variáveis contínuas foram estratificadas em categorias.

Versão tempo-dependente da área sob a curva ROC do IRIS como preditor de óbito em 5 anos em pacientes com CCR foi calculada.

As funções de SG foram calculadas por meio do método Kaplan-Meier. Para a comparação da SG nos diferentes estratos de cada variável, o teste Log-rank foi empregado.

A estatística de concordância (C-estatística) foi usada no para avaliar a precisão dos modelos para prever o óbito em 5 anos. A estatística C de 0,50 indica que o modelo prevê o resultado, bem como o acaso (verdadeiros e falsos positivos); 0,70 a <0,80 indica boa discriminação de precisão; 0,80 a <0,90 indica excelente discriminação de precisão; 0,90 a <1,00 é discriminação excelente; e 1,00 é a predição perfeita (HOSMER *et al.*, 2000).

Modelos de regressão logística uni e multivariada foram utilizados para analisar a

associação entre as variáveis, calculando-se o *odds ratio* (OR) com intervalos de confiança (IC) de 95%. Modelos de risco proporcional de Cox uni e multivariada foram utilizados para avaliar o poder preditivo das variáveis por meio do *hazard ratio* (HR) com IC de 95%. Variáveis que apresentaram p-valor  $<0,200$  na análise univariada, foram avaliadas pela análise multivariada para definição das possíveis variáveis independentes.

A análise dos dados foi realizada no programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS), versão 22. A curva ROC tempo-dependente e a estatística C foram calculadas no STATA, versão 13.1. A significância estatística foi considerada quando  $p < 0,05$ .

### **5.12 Considerações éticas**

O projeto faz parte de um amplo trabalho, aprovado no Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) do INCA, sob o número CAAE 00994818.4.0000.5274, tendo sido aprovado em 14/11/2018 (protocolo nº 3.019.862).

A autorização do uso de amostra do tumor, obtida por meio do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) assinado, foi solicitada a todos os pacientes.

## 6 RESULTADOS

Os resultados desta tese foram apresentados nesta seção por meio de dois artigos científicos. Ambos têm como foco principal a investigação da associação entre a distribuição de gordura visceral e subcutânea, inflamação e as características histopatológicas, além de avaliar o poder preditivo dessas variáveis nos desfechos clínicos de pacientes com CCR.

Manuscrito 1: *Predictive power of body fat density measured by computed tomography in the adjuvant treatment of patients with colorectal cancer: a cohort study.*

Manuscrito 2: *Visceral adipose tissue radiodensity measured by computed tomography is associated with increased desmoplasia in colorectal tumors: a cohort study.*

## 6.1 Manuscripto 1: **Predictive power of body fat density measured by computed tomography in the adjuvant treatment of patients with colorectal cancer: a retrospective cohort study.**

### **Abstract**

Adipose tissue radiodensity has been identified as a novel prognostic marker. Lower radiodensity indicates larger adipocytes with higher lipid content, while higher density may reflect atrophied adipocytes. We hypothesize that lower radiodensities would be associated with a better prognosis during CRC treatment. The study aims to evaluate the relationship between body fat distribution and systemic inflammation and to investigate the influence on overall survival (OS) prediction and adjuvant neoplastic treatment in surgical patients with CRC. A retrospective cohort study included adult and elderly CRC patients undergoing cancer treatment at a national referral facility from 2007 to 2015. Pretreatment body composition was assessed using CT at the third lumbar vertebra. Visceral adipose tissue radiodensity (VAT<sub>d</sub>) and subcutaneous adipose tissue radiodensity (SAT<sub>d</sub>) were stratified into three groups based on tertiles and quantified in Hounsfield units (HU). The systemic inflammation response index (SIRI) was calculated using a specific formula. The OS at five years was the outcome. Spearman's correlation coefficient, Kaplan-Meier method and Cox proportional hazard model were used. A total of 278 patients met the eligibility criteria. There were no significant correlations between VAT<sub>d</sub> or SAT<sub>d</sub> and SIRI for either sex. Second tertile of VAT<sub>d</sub> (men= -95.77 to -85.88 HU; women= -96.33 to -87.84 HU) was independent protective factor for OS. In the first (men=  $\leq$  -96.92 HU; women=  $\leq$  -103.77 HU) and second (men= -96.91 to -88.42 HU; women= -103.76 to -95.78 HU) tertiles of SAT<sub>d</sub>, adjuvant chemotherapy and adjuvant chemotherapy plus radiotherapy were found to be protective factors for OS [(hazard ratios (HR), 95% confidence interval (CI), 0.11-0.50; HR 0.30, 95% CI, 0.11-0.80, respectively)]. Our findings suggest that the second tertile of VAT<sub>d</sub> (intermediate fat content) may be a protective factor in OS and lower SAT<sub>d</sub> (highest fat content) could change the OS prognosis of patients with CRC undergoing adjuvant antineoplastic treatment.

**Keywords:** adiposity; body composition; inflammatory markers; chemotherapy; colorectal cancer; prognosis.

## 1. Introduction

Colorectal cancer (CRC) represents a public health concern due to its high incidence and a significant number of related deaths [1,2,3]. Additionally, the incidence of CRC has risen in developed countries over the last few years [4,5]. Despite the development of more advanced treatments for CRC, the overall survival (OS) rate of this disease remains low [5-7], resulting in over 800,000 deaths annually [5].

Despite obesity being identified as a risk factor for the development of CRC [8-11], some studies have reported that cancer patients with higher body mass have a better treatment prognosis than patients with normal or low weight [12,13]. Epidemiological studies employ the body mass index (BMI) as a tool to evaluate the association between nutritional status and CRC [14-16]. Nevertheless, the utilization of BMI as a predictor of cancer outcomes remains a subject of controversy due to its potential oversimplification because it fails to differentiate between muscle and adipose tissue and does not provide information about the distribution of visceral versus subcutaneous adipose tissue. Hence, the use of BMI frequently results in the misclassification of excess adiposity and the disregard of muscularity [15,17,18].

In this context, the assessment of body composition using computed tomography (CT) has been considered of growing importance [17-19]. Studies have already demonstrated the relationship between fat distribution and lean body mass as a prognostic indicator for postoperative complications, hospitalization duration, and mortality [4,12,20].

Furthermore, the prognostic value of adipose tissue radiodensity has been investigated in various cancer types [21,22]. Several studies have proposed that the analysis of adipose tissue radiodensity using CT can serve as a new prognostic marker in different phases of CRC treatment [4,19,23]. Specifically, lower radiodensity may indicate larger adipocytes, while higher radiodensity could be suggestive of adipocyte atrophy, inflammation, or edema [23]. Based on these findings, we hypothesized that the association between body fat distribution and systemic inflammation might

impact the prediction of OS and the efficacy of adjuvant cancer treatment in surgical patients with CRC.

Therefore, to assess the predictive power of adiposity on antineoplastic treatment and survival in surgical patients with CRC is essential for better clinical and nutritional management. Thus, this study aims to evaluate the relationship between body fat distribution and systemic inflammation and to investigate the influence on OS prediction and adjuvant neoplastic treatment in surgical patients with CRC.

## **2. Methods**

### **2.1. Patient selection**

This cohort study population was retrospectively selected from patients registered between January 2007 and December 2015 at the Brazilian national referral center for cancer treatment. The Ethics and Research Committee of the institution approved this study with waiver of informed content (Protocol: 00994818.4.0000.5274/2018). The study design and writing were conducted according to the quality criteria established in the STROBE Statement [24].

The inclusion criteria consisted of patients with surgery as a first-line treatment, aged  $\geq 20$  years, diagnosis of CRC confirmed by histopathological analysis and had CT images at the level of the third lumbar vertebra available up to 90 days before the surgery.

The exclusion criteria consisted of patients who had previously been diagnosed with a different type of cancer; those who had not undergone laboratory tests; individuals with distant metastasis upon diagnosis; patients undergoing neoadjuvant treatment or non-curative surgery; those diagnosed with an active infectious disease, hematological disease, chronic or autoimmune inflammatory disease; individuals receiving hormone therapy; patients with decompensated respiratory pathology; those who had experienced heart failure or acute myocardial infarction

within the last 6 months; individuals who had received immunomodulatory drugs, or had received a transfusion within the last 3 months. Moreover, patients with poor-quality CT images or with the presence of interference artifacts were also excluded from the study.

## **2.2. Demographic and clinicopathological data**

Demographic and clinicopathological data were obtained from both physical and electronic medical records. Trained researchers collected the following information: age, sex, tumor location, T stage, degree of differentiation, lymph node involvement, tissue invasion, presence of disease recurrence or metastasis, type of antineoplastic treatment (including exclusive surgery, adjuvant radiotherapy, adjuvant chemotherapy, or adjuvant chemotherapy plus radiotherapy), and laboratory test results (neutrophils, lymphocytes, and monocytes) which were obtained 2 weeks before surgery.

## **2.3. CT data extraction**

The third lumbar vertebra CT scan was selected to assess body composition. The CT scan was analyzed by a trained observer, and after was verified by a second observer, using the SliceOmatic software version 5.0 (Tomovision, Canada), which enables the precise demarcation of specific tissues and their expression in Hounsfield Units (HU).

The CT attenuation thresholds used were  $-190$  to  $-30$  HU for subcutaneous adipose tissue, and  $-150$  to  $-50$  HU for visceral adipose tissue. Precise segmentations of muscle and fat were acquired, and the following quantitative measures were recorded: skeletal muscle index (SMI), visceral adipose tissue radiodensity ( $VAT_d$ ), and subcutaneous adipose tissue radiodensity ( $SAT_d$ ). All measurements were expressed in HU [17]. To categorize both  $VAT_d$  and  $SAT_d$ , we divided them into three groups or tertiles based on their radiodensity. The first tertile represents low

radiodensity fat, the second tertile represents intermediate radiodensity fat, and the third tertile represents high radiodensity fat. Similarly, the area of SMI was stratified into three groups based on tertiles.

#### **2.4. Inflammatory marker**

To determine the systemic inflammation response index (SIRI), we employed the formula  $SIRI = N \times M/L$ , where N, M and L represent the total counts of neutrophils, monocytes, and lymphocytes, respectively [25]. The optimal cutoff points for the SIRI were determined by analyzing the time-dependent receiver operating characteristic (ROC) curve and calculating the area under the curve (AUC), sensitivity, and specificity which served as an indicator of the mortality outcome within a five-year time frame.

#### **2.5. Overall survival**

OS was defined as the period between the date of histopathological diagnosis and the date of death from any cause. Patients who were alive at the end of the five-year period, or abandoned the medical follow-up were considered censored.

#### **2.6. Statistical analysis**

The symmetry of variable distribution was assessed using the Kolmogorov-Smirnov test, and categorical variables were presented as absolute or relative frequencies. The correlation between numerical variables was assessed using Spearman's correlation coefficient.

Survival functions were determined using the Kaplan-Meier method, and the Log-rank test was employed to compare the probability of survival based on stratification of selected variables.



The Cox proportional hazard model was used to estimate hazard ratios (HRs) with 95% confidence intervals (CI) for the analyzed variables. The final models incorporated variables with  $p < 0.200$  in univariate regressions, as well as biologically plausible variables (e.g., SMI, VAT<sub>d</sub>, or SAT<sub>d</sub>), guided by a conceptual understanding of the relationship between body composition and 5-year OS in patients with CRC. In multivariate analyses, the stepwise selection method was used, with a probability of 0.05 for entry and a probability of 0.10 for removal.

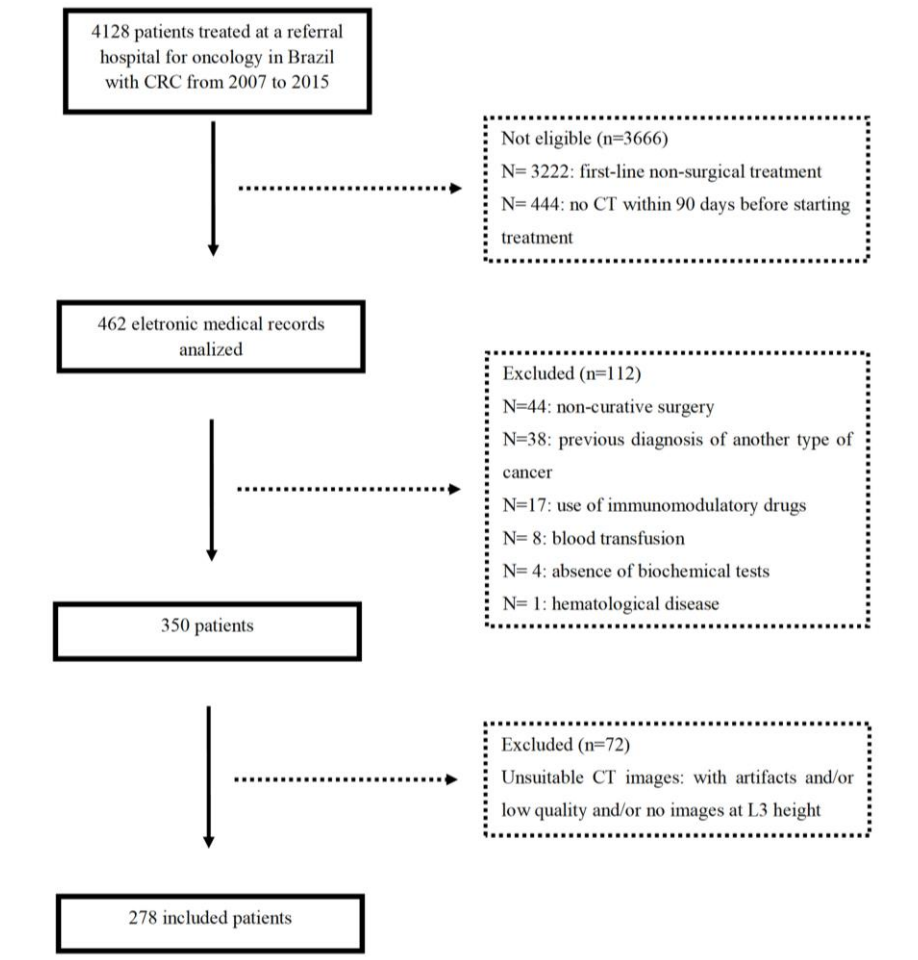
The concordance statistic (C-statistic) was used to assess the accuracy of the models to predict the death. The C-statistic of 0.50 indicates that the model predicts the outcome as well as chance (i.e., equal numbers of true and false positives); 0.70 to  $< 0.80$  indicates good accuracy discrimination; 0.80 to  $< 0.90$  indicates excellent accuracy discrimination; 0.90 to  $< 1.00$  is outstanding discrimination; and 1.00 is perfect prediction [26].

The post hoc test was used to calculate the sample power, considering two independent groups with dichotomous outcomes with the aid of the online calculator (<https://clincalc.com/Stats/Power.aspx>). For an alpha error rate of 0.01, the sampling power was 91.6% for death in relation to the occurrence of metastasis or recurrence; 89.3% for death in relation to VAT<sub>d</sub>, and 94.3% for death in relation to SAT<sub>d</sub>.

All statistical analyses were performed in the IBM SPSS Statistics for Windows version 25. The time-dependent receiver operating characteristic curve and C-statistic were performed in the STATA version 13.1. Statistical significance was considered when  $p < 0.05$ .

### **3. Results**

During the data collection period, a total of 4,128 patients underwent CRC treatment. Among these patients, 278 subjects, including 145 women and 133 men, were identified as eligible for the study (**Figure 1**).



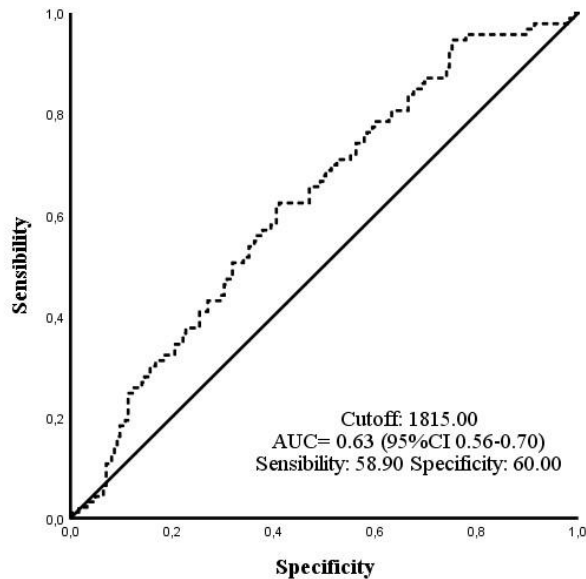
**Figure 1.** Study flowchart.

CRC, colorectal cancer; CT, computed tomography, L3, third lumbar vertebra, N, number of observations.

### 3.1. Cutoff values for SIRI

The optimal cutoff value for SIRI was determined at 1815 (**Supplementary Figure 1**).

Using this value, patients were classified into two groups: those whose values surpassed the cutoff point and those whose values remained below it.



**Supplementary figure 1.** Time-dependent receiver operating characteristic curve of the Systemic inflammation response index as a predictor of death in 5 years in patients with colorectal.

AUC, area under the curve; CI, confidence interval.

### 3.2. Demographic and Clinicopathological characteristics

In our sample population, most individuals (56.1%) were under the age of 65, with a higher proportion of females (52.2%). The most common stage of CRC was stage II (48.20%), and most cases were moderately differentiated (91.4%). Approximately 55.0% of patients received adjuvant treatment, as outlined in **Table 1**.

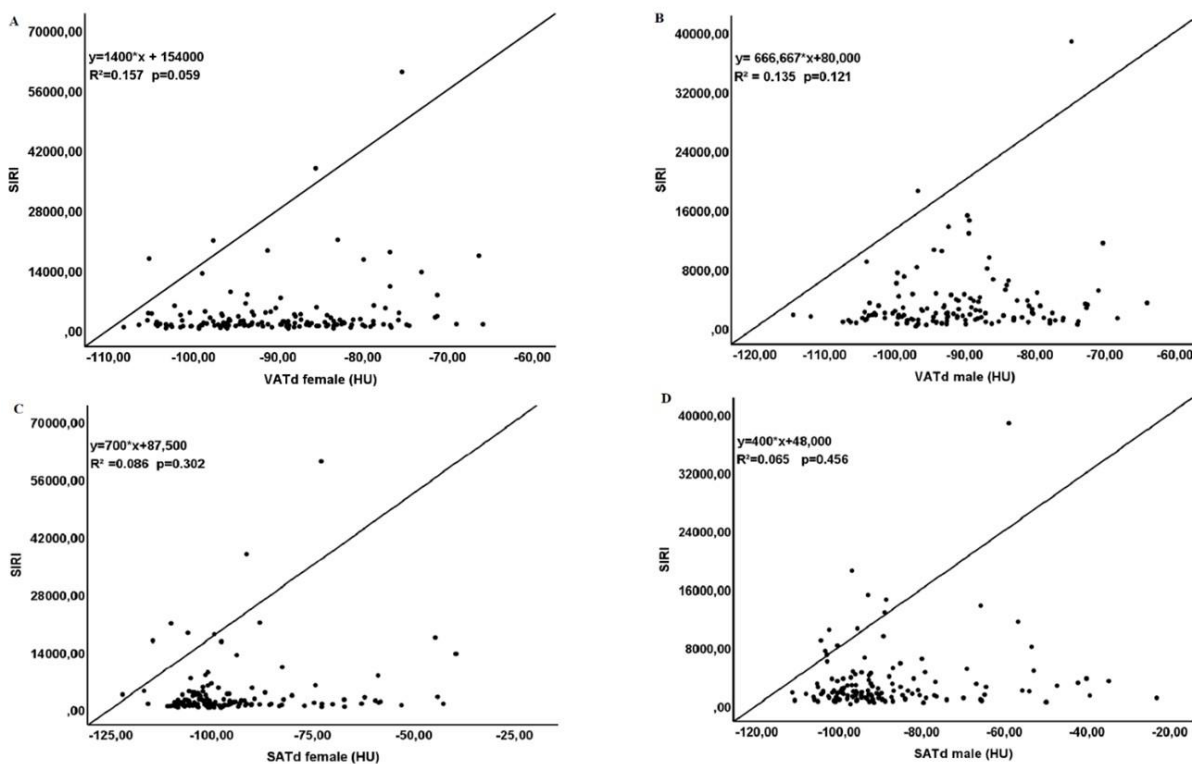
**Table 1.** Demographic and clinicopathological characteristics of the patients with colorectal cancer (n=278).

Variables	Categories	N (%)
Age (years)	< 65	156 (56.1)
	≥ 65	122 (43.9)
Sex	Female	145 (52.2)
	Male	133 (47.8)
Tumor Location	Colon	195 (70.1)
	Rectum	83 (29.9)
Lymph nodes involvement	N0	155 (55.7)
	N1	75 (27.0)
	N2	47 (16.9)
	N3	1 (0.4)
Staging	I	21 (7.6)
	II	134 (48.2)
	III	123(44.2)
Disease recurrence or metastasis	No	201 (72.3)
	Yes	77 (27.7)
Differentiation degree	Well differentiated	7 (2.5)
	Moderately differentiated	254 (91.4)
	Poorly differentiated	17 (6.1)
Treatment	Exclusive Surgery	125 (45.0)
	Adjuvant Radiotherapy	3 (1.1)
	Adjuvant Chemotherapy	121 (43.5)
	Adjuvant Chemotherapy + Radiotherapy	29 (10.4)
VAT <sub>d</sub> , HU (female)	1st tertile: ≤ -95.78	48 (33.1)
	2nd tertile: -95.77 to -85.88	49 (33.8)
	3rd tertile: -85.87 to -50	48 (33.1)
VAT <sub>d</sub> , HU (male)	1st tertile: ≤ -96.34	44 (33.1)
	2nd tertile: -96.33 to -87.84	45 (33.8)
	3rd tertile: -87.83 to -50	44 (33.1)
SAT <sub>d</sub> , HU (female)	1st tertile: ≤ -103.77	48 (33.1)
	2nd tertile: -103.76 to -95.78	49 (33.8)
	3rd tertile: -95.77 to -30	48 (33.1)
SAT <sub>d</sub> , HU (male)	1st tertile: ≤ -96.92	44 (33.1)
	2nd tertile: -96.91 to -88.42	45 (33.8)
	3rd tertile: -88.41 to -30	44 (33.1)
SMI, HU (female)	1st tertile: 0 to 36.99	48 (33.1)
	2nd tertile: 37.0 to 43.12	49 (33.8)
	3rd tertile: ≥ 43.13	48 (33.1)
SMI, HU (male)	1st tertile: 0 to 46.36	44 (33.1)
	2nd tertile: 46.37 to 53.82	45 (33.8)
	3rd tertile: ≥ 53.83	44 (33.1)
SIRI	< 1815	148 (53.2)
	≥ 1815	130 (46.8)

**Note:** N, number of observations; %, frequency; HU, Hounsfield units; VAT<sub>d</sub>, visceral adipose tissue radiodensity; SAT<sub>d</sub>, subcutaneous adipose tissue radiodensity; SMI, skeletal muscle index; SIRI, Systemic inflammation response index.

### 3.3. Correlation between inflammatory markers and body fat distribution

There were no significant correlations observed between VAT<sub>d</sub> and SIRI in males and females ( $R^2= 0.157$ ,  $p= 0.059$ ;  $R^2= 0.135$ ,  $p= 0.121$ , respectively) (**Figure 2A and 2B**), as well as between SAT<sub>d</sub> and SIRI ( $R^2= 0.086$ ,  $p= 0.302$ ;  $R^2= 0.065$ ,  $p= 0.456$ , respectively) (**Figure 2C and 2D**).

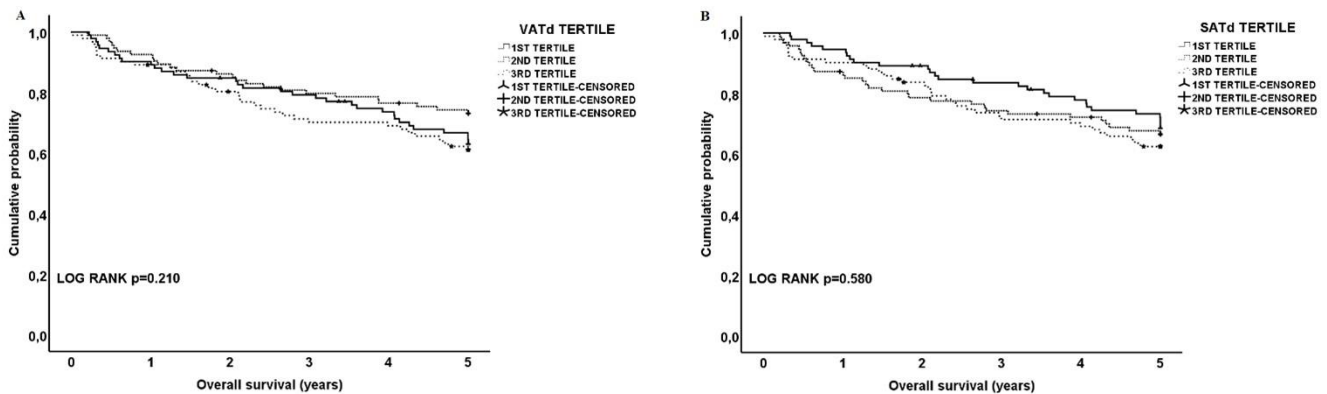


**Figure 2.** Spearman correlation analysis between (A) visceral adipose tissue radiodensity (female) and SIRI; (B) visceral adipose tissue radiodensity (male) and SIRI; (C) subcutaneous adipose tissue radiodensity (female) and SIRI; (D) subcutaneous adipose tissue radiodensity (male) and SIRI in surgical patients with colorectal cancer.

SIRI, Systemic inflammation response index; VAT<sub>d</sub>, visceral adipose tissue radiodensity; SAT<sub>d</sub>, subcutaneous adipose tissue radiodensity; HU, Hounsfield units.

### 3.4. Overall survival and predictive factors

When patients were stratified according to VAT<sub>d</sub> and SAT<sub>d</sub> tertiles, no significant differences were observed in OS between the groups, as shown in Kaplan-Meier survival curves (p=0.210 for VAT<sub>d</sub> and p=0.580 for SAT<sub>d</sub>) (**Figure 3A and 3B**, respectively).



VAT<sub>d</sub>, visceral adipose tissue radiodensity; SAT<sub>d</sub>, subcutaneous adipose tissue radiodensity.

**Figure 3.** Correlations between Overall survival and (A) tertile VAT<sub>d</sub>, (B) tertile SAT<sub>d</sub> in surgical patients with colorectal cancer.

1° tertile VAT<sub>d</sub> (Hounsfield units): man= ≤ -96.34; women= ≤ -95.78 / 2° tertile: man= -96.33 to -87.84; women= -95.77 to -85.88 / 3° tertile: man= -87.83 to 0; women= -85.87 to 0 \* 1° tertile SAT<sub>d</sub> (Hounsfield units): man= ≤ -96.92; women= ≤ -103.77/ 2° tertile: man= -96.91 to -88.42; women= -103.76 to -95.78/ 3° tertile: man= -88.41 to 0; women= -95.77 to 0. VAT<sub>d</sub>, visceral adipose tissue radiodensity; SAT<sub>d</sub>, subcutaneous adipose tissue radiodensity.

According to **Table 2**, in the univariate analysis, adjuvant chemotherapy and radiotherapy, stage III, disease recurrence or metastasis, and higher SIRI values were predictors of lower survival. In the multivariate analysis, disease recurrence or metastasis and higher SIRI values were found to be predictive factors for shorter survival (HR 3.19, CI 95%, 2.12-4.80; HR 2.16, CI 95%, 1.42-3.29, respectively). However, adjuvant chemotherapy and the second tertile of VAT<sub>d</sub> were independent protective factors for OS (HR 0.32, 95% CI, 0.17-0.61; HR 0.56, 95% CI, 0.33-0.94, respectively).

**Table 2.** Univariate and multivariate Cox regression of predictive factors of overall survival in five years in surgical patients with colorectal cancer.

Variables	Categories	Univariate Analysis			Multivariate Analysis		
		HR	95% CI	p-value	HR	95% CI	p-value
Age (years)	<65	Ref.	-	-			
	≥65	1.07	0.71-1.62	0.733	-	-	-
Sex	Female	Ref.	-	-			
	Male	1.17	0.78-1.76	0.439	-	-	-
Treatment <sup>b</sup>	Exclusive Surgery	Ref.	-	-	Ref.	-	-
	Adjuvant Radiotherapy	1.09	0.15-7.95	0.935	0.42	0.05-3.26	0.404
	Adjuvant Chemotherapy	1.32	0.84-2.09	0.229	0.32	0.17-0.61	<b>0.001<sup>a</sup></b>
	Adjuvant Chemotherapy +Radiotherapy	2.08	1.15-3.79	<b>0.017<sup>a</sup></b>	0.52	0.25-1.07	0.076
Staging <sup>b</sup>	I	Ref.	-	-	Ref.	-	-
	II	1.36	0.41-4.48	0.618	1.30	0.39-4.35	0.674
	III	4.61	1.45-14.68	<b>0.010<sup>a</sup></b>	5.17	1.54-17.39	<b>0.008<sup>a</sup></b>
Differentiation degree <sup>b</sup>	Well differentiated	Ref.	-	-	Ref.	-	-
	Moderately differentiated	2.85	0.40-20.47	0.298	-	-	-
	Poorly differentiated	3.67	0.45-29.83	0.224	-	-	-
Disease recurrence or metastasis <sup>b</sup>	No	Ref.	-	-	Ref.	-	-
	Yes	3.19	2.12-4.80	<b>&lt;0.001<sup>a</sup></b>	3.55	2.07-6.09	<b>&lt;0.001<sup>a</sup></b>
VAT <sub>a</sub> , HU <sup>c</sup>	3rd tertile	Ref.	-	-	Ref.	-	-
	1st tertile	0.90	0.42-1.19	0.677	0.97	0.59-1.63	0.950
	2nd tertile	0.64	0.69-1.07	0.088	0.56	0.33-0.94	<b>0.029<sup>a</sup></b>
SAT <sub>a</sub> , HU <sup>d</sup>	3rd tertile	Ref.	-	-	Ref.	-	-
	1st tertile	0.77	0.47-1.27	0.298	0.82	0.48-1.39	0.454
	2nd tertile	0.89	0.55-1.45	0.642	0.95	0.58-1.56	0.839
SMI, HU <sup>b</sup>	3rd tertile	Ref.	-	-	Ref.	-	-
	1st tertile	1.32	0.81-2.16	0.259	1.10	0.65-1.84	0.724
	2nd tertile	0.90	0.54-1.51	0.694	0.83	0.49-1.40	0.475
SIRI <sup>b</sup>	< 1815	Ref.	-	-	Ref.	-	-
	≥ 1815	2.16	1.42-3.29	<b>&lt;0.001<sup>a</sup></b>	2.39	1.55-3.68	<b>&lt;0.001<sup>a</sup></b>

CI, Confidence interval; HR, Hazard ratio; HU, Hounsfield units; VAT<sub>a</sub>, visceral adipose tissue radiodensity; SAT<sub>a</sub>, subcutaneous adipose tissue radiodensity; SMI, skeletal muscle index; SIRI, Systemic inflammation response index.

<sup>a</sup> p<0.05

<sup>b,c,d</sup> Three multiple models were made.

<sup>b</sup> HR for multivariate Cox regression analyses were adjusted by treatment (exclusive surgery vs. adjuvant radiotherapy, adjuvant chemotherapy, adjuvant chemotherapy +radiotherapy), staging (I vs. II, III), differentiation degree (well differentiated vs moderately differentiated, poorly differentiated), disease recurrence or metastasis (no vs. yes), SIRI (<1815 vs  $\geq$ 1815) and SMI (3rd tertile vs 1st tertile, 2nd tertile).

<sup>c</sup> HR for multivariate Cox regression analyses were adjusted by treatment (exclusive surgery vs. adjuvant radiotherapy, adjuvant chemotherapy, radio+adjuvant chemotherapy), staging (I vs. II, III), differentiation degree (well differentiated vs moderately differentiated, poorly differentiated), disease recurrence or metastasis (no vs. yes), SIRI (<1815 vs  $\geq$ 1815), SMI (3rd tertile vs 1st tertile, 2nd tertile) and VAT<sub>d</sub> (3rd tertile vs 1st tertile, 2nd tertile).

<sup>d</sup> HR for multivariate Cox regression analyses were adjusted by treatment (exclusive surgery vs. adjuvant radiotherapy, adjuvant chemotherapy, radio+adjuvant chemotherapy), staging (I vs. II, III), differentiation degree (well differentiated vs moderately differentiated, poorly differentiated), disease recurrence or metastasis (no vs. yes), SIRI (<1815 vs  $\geq$ 1815), SMI (3rd tertile vs 1st tertile, 2nd tertile) and SAT<sub>d</sub> (3rd tertile vs 1st tertile, 2nd tertile).

### **3.5. Lower SAT<sub>d</sub> (intermediate + high fat content) were considered an independent prognostic factor in the survival of patients undergoing adjuvant antineoplastic therapy**

We stratified patients into third tertile and first plus second tertiles for VAT<sub>d</sub> and SAT<sub>d</sub>. Next, we tested the association of fat radiodensity on survival in patients undergoing adjuvant antineoplastic therapy (**Table 3**). Multivariate analysis showed that both third tertile and first plus second tertiles VAT<sub>d</sub> did not alter the treatment prognosis. Only patients who received adjuvant chemotherapy showed a protective factor for OS. On the other hand, the results demonstrated that the subcutaneous fat radiodensity can change the prognostic capacity of the anticancer treatment. Patients in the first and second tertiles of SAT<sub>d</sub> who undergone adjuvant chemotherapy and chemotherapy+radiotherapy showed a protective factor for OS (HR 0.24, 95% CI, 0.11-0.50; HR 0.30, 95% CI, 0.11-0.80, respectively; C-statistic: 0.83). Therefore, patients with higher SAT<sub>d</sub> (low fat content) did not show a protective factor in OS in any therapeutic.



**Table 3.** Association of body adiposity and treatment in predicting overall survival in surgical patients with colorectal cancer.

Variables	Categories	Univariate Analysis			Multivariate Analysis			C-statistic
		HR	95% CI	p-value	HR	95% CI	p-value	
3rd tertile VAT <sub>d</sub> <sup>b</sup>	Exclusive surgery	Ref.	-	-	Ref.	-	-	0.86
	Adjuvant radiotherapy	-	-	-	-	-	-	
	Adjuvant chemotherapy	1.34	0.62-2.91	0.449	0.30	0.10-0.92	<b>0.035<sup>a</sup></b>	
	Adjuvant chemotherapy +radiotherapy	2.44	1.02-5.81	0.044 <sup>a</sup>	0.56	0.17-1.90	0.355	
1st + 2nd tertile VAT <sub>d</sub> <sup>c</sup>	Exclusive surgery	Ref.	-	-	Ref.	-	-	0.79
	Adjuvant radiotherapy	4.04	0.54-30.22	0.174	2.64	0.30-23.14	0.380	
	Adjuvant chemotherapy	1.34	0.76-2.36	0.311	0.37	0.17-0.77	<b>0.009<sup>a</sup></b>	
	Adjuvant chemotherapy +radiotherapy	1.69	0.72-4.01	0.230	0.48	0.18-1.27	0.138	
3rd tertile SAT <sub>d</sub> <sup>d</sup>	Exclusive surgery	Ref.	-	-	Ref.	-	-	0.80
	Adjuvant radiotherapy	-	-	-	-	-	-	
	Adjuvant chemotherapy	1.71	0.78-3.77	0.184	0.58	0.20-1.73	0.329	
	Adjuvant chemotherapy +radiotherapy	2.95	1.22-7.15	0.016 <sup>a</sup>	0.92	0.28-3.03	0.885	
1st + 2nd tertile SAT <sub>d</sub> <sup>e</sup>	Exclusive surgery	Ref.	-	-	Ref.	-	-	0.83
	Adjuvant radiotherapy	1.64	0.22-12.21	0.628	0.88	0.11-6.88	0.901	
	Adjuvant chemotherapy	1.19	0.68-2.07	0.549	0.24	0.11-0.50	<b>&lt;0.001<sup>a</sup></b>	
	Adjuvant chemotherapy +radiotherapy	1.52	0.65-3.59	0.334	0.30	0.11-0.80	<b>0.016<sup>a</sup></b>	

CI, Confidence interval; HR, Hazard ratio; VAT<sub>d</sub>, visceral adipose tissue radiodensity; SAT<sub>d</sub>, subcutaneous adipose tissue radiodensity.

<sup>a</sup> p<0.05

<sup>b,c,d,e</sup> Four multiple models were made.

<sup>b-c</sup> HR for multivariate Cox regression analyses were adjusted staging (I vs. II, III), differentiation degree (well differentiated vs moderately differentiated, poorly differentiated), disease recurrence or metastasis (no vs. yes), SIRI (<1815 vs ≥1815), SMI (1st tertile vs 2nd tertile, 3rd tertile) AND <sup>b</sup> 3rd tertile - VAT<sub>d</sub> (exclusive surgery vs. adjuvant radiotherapy, adjuvant chemotherapy, radio+adjuvant chemotherapy) OR <sup>c</sup> 1st + 2nd tertile -VAT<sub>d</sub> (exclusive surgery vs. radiotherapy adjuvant, adjuvant chemotherapy, radio+ adjuvant chemotherapy).

<sup>d-e</sup> HR for multivariate Cox regression analyses were adjusted staging (I vs. II, III), differentiation degree (well differentiated vs moderately differentiated, poorly differentiated), disease recurrence or metastasis (no vs. yes), SIRI (<1815 vs ≥1815), SMI (1st tertile vs 2nd tertile, 3rd tertile) AND <sup>d</sup> 3rd tertile - SAT<sub>d</sub> (exclusive surgery vs. radiotherapy adjuvant, adjuvant chemotherapy, radio+adjuvant chemotherapy) OR <sup>e</sup> 1st + 2nd tertile - SAT<sub>d</sub> (exclusive surgery vs. radiotherapy adjuvant, adjuvant chemotherapy, radio+adjuvant chemotherapy).

#### 4. Discussion

The results of this study showed that lower radiodensity of fat (intermediate and highest fat content) measured by SAT<sub>d</sub> at the time of cancer diagnosis were a protective factor for OS in surgical patients with CRC undergoing adjuvant chemotherapy or adjuvant chemotherapy plus radiotherapy. Furthermore, the second tertile of VAT<sub>d</sub> (intermediate fat content) was also predictive of better 5-year OS. On the other hand, high SAT<sub>d</sub> (lower fat content) did not present a protective factor for any type of antineoplastic therapy.

High SAT<sub>d</sub> may indicate reduced lipid reserves and changes in tissue characteristics [27]. However, there are few studies in the literature that specify the predictive value of this body composition parameter in patients with surgical CRC undergoing adjuvant chemotherapy. Recently, researchers have proposed adipose tissue radiodensity as a potential new biomarker in patients diagnosed with multiple myeloma and breast cancer [21,22]. Another study demonstrated that adipose tissue radiodensity is a novel risk factor for total mortality independent of BMI and changes in body weight in patients with non-metastatic CRC [23].

The results referring to body composition have been widely discussed in the specialized literature. In a recent longitudinal study involving 167 patients with CRC stages II or III, it was observed that severe fat loss during chemotherapy and low skeletal muscle radiodensity measured on post-chemotherapy CT scans were significantly associated with a poor OS. This adverse outcome is likely due to a compromised nutritional status leading to an increased susceptibility to chemotherapy toxicity [28].

A study involving a non-metastatic patient sample of 2,868 individuals revealed that low levels of subcutaneous adipose tissue at the time of diagnosis of non-metastatic breast cancer was significantly correlated with an increased risk of overall mortality, regardless of adiposity levels and other predictive factors. The researchers proposed that this correlation could potentially be explained by biological mechanisms such as heightened lipid depletion, elevated vascularity that

corresponds to a higher degree of tumor malignancy, deposition of extracellular matrix, and a stronger inflammatory response [22]. Consistent with previous studies, our investigation found that the decrease in subcutaneous adipose tissue was associated with the absence of protection for any type of antineoplastic therapy.

In contrast, a recent cohort study, comprising a population of 2,871 patients diagnosed with CRC, reported no association between visceral and subcutaneous fat and mortality. However, the study did reveal that reduced skeletal muscle radiodensity and heightened levels of intramuscular fat were significantly associated with shorter survival rates [29].

In a cohort of 3023 patients with non-metastatic CRC, higher VAT and SAT radiodensities (lower fat content) at diagnosis were found to increase the risk of death. These findings were observed regardless of BMI, adipose tissue area, and other possible confounding variables, including burden of comorbidities and disease stage [23]. Furthermore, our own study found a positive correlation between the second tertile of VAT<sub>d</sub> and better survival outcomes.

Importantly, obesity-related inflammation has been recognized as an unfavorable clinical consequence in cancer [30-34]. In addition to adipose tissue being related to systemic inflammation, recent evidence suggests that cancer-related inflammation may have a critical role in tumor progression and metastasis [32,34,35]. In this context, inflammatory markers have been described as useful in predicting the worst prognosis in CRC [36-38]. Nevertheless, in our study, we found no significant correlations between SIRI and body fat composition.

A cohort study of 3,241 women with breast cancer identified that muscle and fat mass assessed on clinically acquired CT scans were more strongly associated with survival than BMI, highlighting the importance of using available imaging tests to assess body composition in different types of cancer [39].

Recent research using CT-quantified body composition suggested that lower visceral fat and skeletal muscle stores may be associated with increased chemotherapy toxicity in the treatment of CRC, particularly in the early phase. The study also found that patients with greater fat and muscle

reserves in the early stages of CRC were associated with longer survival. However, this same result was not observed in CRC with more advanced stages [40].

A retrospective study of 84 patients diagnosed with locally advanced gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy found that higher levels of both visceral and subcutaneous fat were independently associated with longer survival. The levels of fat were determined using CT images acquired prior to the initiation of chemotherapy [41]. Likewise, in our study, lower SAT<sub>d</sub> was an independent protective factor for OS in patients with CRC treated with adjuvant chemotherapy and chemotherapy plus radiotherapy.

In a recent meta-analysis of 128 records across 10 types of cancer, including 27 studies on CRC, the authors concluded that visceral and subcutaneous adiposity was not significantly associated with an increased risk of overall mortality, cancer death, or primary cancer progression.

The authors of this study suggested that an excess of body fat is often correlated with increased muscle stores needed to sustain the additional weight. Consequently, any potential risk associated with excess adiposity, except in cases of extreme levels, can be offset by the advantages conferred by having enough muscle, which has been shown to provide a more protective effect [42].

Our study provides promising findings regarding the relationship between adipose tissue radiodensity and prognosis in adjuvant anticancer treatment for CRC. Nevertheless, our analysis has some limitations. Firstly, as with any retrospective study, data collection biases may be present. Moreover, the number of patients included in our study was limited. Besides, our study did not differentiate the time and type of chemotherapy or radiotherapy protocol administered. Therefore, it is necessary to confirm our findings in a larger population. It is also desirable to carry out studies to understand the mechanisms responsible for these results.

## **5. Conclusion**

Our cohort did not demonstrate any significant association between SIRI and fat radiodensity. However, our results suggest that SAT<sub>d</sub> can modify the prognostic ability of the treatment performed. Notably, patients with low SAT<sub>d</sub> who underwent adjuvant chemotherapy and adjuvant chemotherapy plus radiotherapy showed significantly better OS rates. Furthermore, the second tertile of VAT<sub>d</sub> (intermediate fat content) was also predictive of better 5-year OS.

### **Acknowledgment**

The authors have no acknowledgments to declare.

### **Sources of Support**

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

### **Author Declarations**

The authors declare no conflict of interest.

## Reference

- [1] Simon K. Colorectal cancer development and advances in screening. *Clin Interv Aging*. 2016;11:967. doi:10.2147/CIA.S109285
- [2] Mármol I, Sánchez-de-Diego C, Pradilla Dieste A, Cerrada E, Rodríguez Yoldi MJ. Colorectal carcinoma: a general overview and future perspectives in colorectal cancer. *Int J Mol Sci*. 2017;18:197. doi:10.3390/ijms18010197
- [3] Boussios S, Ozturk MA, Moschetta M, Karathanasi A, Zakythinakis-Kyriakou N, Katsanos KH, et al. The developing story of predictive biomarkers in colorectal cancer. *J Pers Med*. 2019;9:12. doi:10.3390/jpm9010012
- [4] Fleming CA, O'Connell EP, Kavanagh RG, O'Leary DP, Twomey M, Corrigan MA, et al. Body composition, inflammation, and 5-year outcomes in colon cancer. *JAMA network open*. 2021;4:e2115274. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.15274
- [5] 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. doi:10.3322/caac.21660
- [6] McArdle CS, Hole DJ. Outcome following surgery for colorectal cancer: analysis by hospital after adjustment for case-mix and deprivation. *Br J Cancer*. 2002;86:331-5. doi:10.1038/sj.bjc.6600120
- [7] Oliphant R, Nicholson GA, Horgan PG, Molloy RG, McMillan DC, Morrison DS, West of Scotland Colorectal Cancer Managed Clinical Network. Contribution of surgical specialization to improved colorectal cancer survival. *Br J Surg*. 2013;100:1388-95. doi:10.1002/bjs.9227
- [8] Akimoto N, Ugai T, Zhong R, Hamada T, Fujiyoshi K, Giannakis M, et al. Rising incidence of early-onset colorectal cancer—A call to action. *Nat Rev Clin Oncol*. 2021;18:230-43. doi:10.1038/s41571-020-00445-1

- [9] Avgerinos KI, Spyrou N, Mantzoros CS, Dalamaga M. Obesity and cancer risk: Emerging biological mechanisms and perspectives. *Metab.* 2019;92:121-35. doi:10.1016/j.metabol.2018.11.001
- [10] Howlader N, Cronin KA, Kurian AW, Andridge R. Differences in breast cancer survival by molecular subtypes in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2018;27:619-26. doi:10.1158/1055-9965.EPI-17-0627
- [11] Brown JC, McTiernan A. Obesity and Cancer: It's Causal and... Reversible?. *Obes.* 2020;28:1575. doi:10.1002/oby.22962
- [12] Lennon H, Sperrin M, Badrick E, Renehan AG. The obesity paradox in cancer: a review. *Curr Oncol Rep.* 2016;18:1-8. doi:10.1007/s11912-016-0539-4
- [13] Shahjehan F, Merchea A, Cochuyt JJ, Li Z, Colibaseanu DT, Kasi PM. Body mass index and long-term outcomes in patients with colorectal cancer. *Front Oncol.* 2018;8:620. doi:10.3389/fonc.2018.00620
- [14] Greenlee H, Unger JM, LeBlanc M, Ramsey S, Hershman DL. Association between body mass index and cancer survival in a pooled analysis of 22 clinical trials. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2017;26:21–9. doi:10.1158/1055-9965.EPI-15-1336
- [15] Brown JC, Cespedes Feliciano EM, Caan BJ. The evolution of body composition in oncology—epidemiology, clinical trials, and the future of patient care: facts and numbers. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2018;9:1200-8. doi:10.1002/jcsm.12379
- [16] Cybulska-Stopa B, Ługowska I, Wiśniowski R, Domagała-Haduch M, Rajczykowski M, Piejko K, et al. Overweight is associated with better prognosis in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab plus FOLFOX chemotherapy. *Contemp Oncol.* 2020;24:34-41. doi:10.5114/wo.2020.94728
- [17] Mourtzakis M, Prado CM, 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. doi:10.1139/H08-075

[18] Cespedes Feliciano EM, Kroenke CH, Caan BJ. The obesity paradox in cancer: how important is muscle? *Annu Rev Nutr.* 2018;38:357-79. doi: 10.1146/annurev-nutr-082117-051723

[19] Black D, Mackay C, Ramsay G, Hamoodi Z, Nanthakumaran S, Park KG, et al. Prognostic value of computed tomography: measured parameters of body composition in primary operable gastrointestinal cancers. *Ann Surg Oncol.* 2017;24:2241-51. doi:10.1245/s10434-017-5829-z

[20] Martin L, Hopkins J, Malietzis G, Jenkins JT, Sawyer MB, Brisebois R, et al. Assessment of computed tomography (CT)-defined muscle and adipose tissue features in relation to short-term outcomes after elective surgery for colorectal cancer: a multicenter approach. *Ann Surg Oncol.* 2018;25:2669-80. doi: 10.1245/s10434-018-6652-x

[21] da Cunha Júnior AD, Silveira MN, Takahashi ME, de Souza EM, Mosci C, Ramos CD, et al. Adipose tissue radiodensity: A new prognostic biomarker in people with multiple myeloma. *Nutr.* 2021;86:111141. doi: 10.1016/j.nut.2021.111141

[22] Cheng E, Caan BJ, Chen WY, Irwin ML, Prado CM, Feliciano EM. Adipose tissue radiodensity and mortality among patients with nonmetastatic breast cancer. *Clinical Nutr.* 2022;41:2607-13. doi: 10.1016/j.clnu.2022.09.016

[23] Feliciano EM, Winkels RM, Meyerhardt JA, Prado CM, Afman LA, Caan BJ. Abdominal adipose tissue radiodensity is associated with survival after colorectal cancer. *Am J Clin Nutr.* 2021;114:1917-24. doi:10.1093/ajcn/nqab285

[24] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, Strobe Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies. *Int J Surg.* 2014;12:1495-9. doi: 10.1016/j.ijsu.2014.07.013



- [25] 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. *Cancer*. 2016;122:2158-67. doi:10.1002/cncr.30057
- [26] Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied logistic regression*. 2nd ed. New York: John Wiley & Sons; 2000. doi:10.1002/0471722146
- [27] Ebadi M, Dunichand-Hoedl AR, Rider E, Kneteman NM, Shapiro J, Bigam D, et al. Higher subcutaneous adipose tissue radiodensity is associated with increased mortality in patients with cirrhosis. *JHEP Rep*. 2022;4:100495. doi: 10.1016/j.jhepr.2022.100495
- [28] Chung E, Lee HS, Cho ES, Park EJ, Baik SH, Lee KY, et al. Changes in body composition during adjuvant FOLFOX chemotherapy and overall survival in non-metastatic colon cancer. *Cancers*. 2019;12:60. doi:10.3390/cancers12010060
- [29] Anyene I, Caan B, Williams GR, Popuri K, Lenchik L, Giri S, et al. Body composition from single versus multi-slice abdominal computed tomography: Concordance and associations with colorectal cancer survival. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2022; 13:2974-84. doi: 10.1002/jcsm.13080
- [30] Mierke CT. The fundamental role of mechanical properties in the progression of cancer disease and inflammation. *Rep Prog Phys*. 2014;77:076602. doi:10.1088/0034-4885/77/7/076602
- [31] Todoric J, Antonucci L, Karin M. Targeting inflammation in cancer prevention and therapy. *Cancer Prev Res*. 2016;9:895-905. doi.org/10.1158/1940-6207
- [32] Singh N, Baby D, Rajguru JP, Patil PB, Thakkannavar SS, Pujari VB. Inflammation and cancer. *Ann Afr Med*. 2019;18:121. doi: 10.4103/aam.aam\_56\_18
- [33] Yoon YS, Kwon AR, Lee YK, Oh SW. Circulating adipokines and risk of obesity related cancers: A systematic review and meta-analysis. *Obes Res Clin Pract*. 2019;13:329-39. doi:10.1016/j.orcp.2019.03.006
- [34] Shyshkin MA, Khrystenko TO. Epithelial-mesenchymal transition and stem cells in colorectal cancer progression. *J Educ Health Sport*. 2020;10:201-11. doi:10.12775/JEHS.2020.10.10.018

- [35] Wang K, Karin M. Tumor-elicited inflammation and colorectal cancer. *Adv Cancer Res.* 2015;128:173-96. doi: 10.1016/bs.acr.2015.04.014
- [36] Ashizawa N, Furuya S, Katsutoshi S, Sudo M, Akaike H, Hosomura N, et al. Clinical significance of dynamic neutrophil-lymphocyte ratio changes in patients with colorectal cancer. *Anticancer Res.* 2020;40:2311-7. doi:10.21873/anticancerres.14197
- [37] Yatabe S, Eto K, Haruki K, Shiba H, Kosuge M, Ohkuma M, et al. Signification of Systemic Immune-Inflammation Index for prediction of prognosis after resecting in patients with colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2020;35:1549-55. doi:10.1007/s00384-020-03615-w
- [38] Zager Y, Hoffman A, Dreznik Y, Jacoby H, Cordoba M, Horesh N, et al. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: the prognostic impact of baseline neutrophil-lymphocyte, platelet-lymphocyte and lymphocyte-monocyte ratios. *Surg Oncol.* 2020;35:321-7. doi:10.1016/j.suronc.2020.09.002
- [39] Caan BJ, Feliciano EM, Prado CM, Alexeeff S, Kroenke CH, Bradshaw P, et al. Association of muscle and adiposity measured by computed tomography with survival in patients with nonmetastatic breast cancer. *JAMA Oncol.* 2018;4:798-804. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.0137
- [40] Ying P, Jin W, Wu X, Cai W. Association between CT-quantified body composition and recurrence, survival in nonmetastasis colorectal cancer patients underwent regular chemotherapy after surgery. *Biomed Res Int.* 2021;2021. doi:10.1155/2021/6657566
- [41] Li XT, Tang L, Chen Y, Li YL, Zhang XP, Sun YS. Visceral and subcutaneous fat as new independent predictive factors of survival in locally advanced gastric carcinoma patients treated with neo-adjuvant chemotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2015;141:1237-47. doi: 10.1007/s00432-014-1893-y
- [42] Cheng E, Kirley J, Cespedes Feliciano EM, Caan BJ. Adiposity and cancer survival: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Cause Control.* 2022;33:1219-46. doi:10.1007/s10552-022-01613-7

## 6.2 Manuscrito 2: **Visceral adipose tissue radiodensity measured by computed tomography is associated with increased desmoplasia in colorectal tumors: a cohort study**

### **Abstract**

**Objective.** To examine the association between histopathological characteristics, inflammation and adiposity in CRC patients, and to evaluate the prognostic capability of these factors in predicting survival outcomes. **Methods.** We conducted an 8-year retrospective cohort study using medical records of adult surgical patients with CRC between 2007 and 2015. Body composition was assessed by computed tomography (CT) at the third lumbar vertebra. Visceral adipose tissue radiodensity (VAT<sub>d</sub>) and subcutaneous adipose tissue radiodensity (SAT<sub>d</sub>) were categorized into tertiles. Inflammatory status was evaluated using the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), and systemic inflammation response index (SIRI), which was calculated using a specific formula. The five-year overall survival rate was determined through calculations. Logistic regression was employed to analyze the relationship between variables, calculating odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (CI). The Cox proportional hazard model assessed hazard ratios (HRs) with 95% CI. **Results:** A total of 231 eligible patients were included. Stages II and III of CRC and low VAT<sub>d</sub> were identified as independent risk factors for the development of desmoplasia (OR 5.99, 95% CI 1.83-19.68; OR 6.14, 95% CI 1.86-20.32; OR 2.41, 95% CI 1.29-4.49, respectively). Stage III (HR 4.52, 95% CI 1.03-19.86), moderate to high desmoplasia (HR 2.24, 95% CI 1.21-4.16), NLR third tertile ( $\geq 3.64$ ) (HR 2.05, 95% CI 1.16-3.65), and SIRI third tertile ( $\geq 2477.10$ ) (HR 2.22, 95% CI 1.21-4.04) were identified as independent risk factors for shorter survival. **Conclusion:** The findings suggest that increased visceral fat is a significant predisposing factor for desmoplasia. Moreover, higher levels of desmoplasia, NLR, and SIRI are significantly associated with reduced survival rates within a five-year follow-up.

**Keywords:** body composition; inflammatory markers; colorectal cancer; desmoplasia; prognosis; overall survival

## 1. Introduction

Colorectal cancer (CRC) is a prevalent cancer type that ranks third in males and second in females globally [1]. It is also the second leading cause of cancer deaths worldwide [2]. The probability of developing CRC during an individual's lifetime is estimated to be around 4% to 5%, and this risk can vary based on factors such as age, disease history, and lifestyle [3].

Upon the diagnosis of CRC, clinical and pathological staging are crucial in determining the local extent, presence of lymph nodes, and the presence of metastases [4-6]. Identifying the histopathological characteristics of the tumor is essential for targeting the most suitable oncological treatment and assessing the prognosis [7]. Histopathological changes that occur during the presence of CRC can vary significantly [8,9]

Desmoplasia is a histopathological finding commonly seen in the vicinity of malignant solid tumors such as CRC, where fibrous or connective tissue grows in response to tumor growth [10-13]. In desmoplastic regions, excessive accumulation of extracellular matrix proteins may contribute to tumor progression by altering local cytokine distribution and substrate rigidity [14]. Furthermore, the presence of desmoplasia has been linked to an increased risk of death, disease progression, and cancer recurrence in patients with CRC [11,15]. Nonetheless, the potential connections between the desmoplastic microenvironment and metabolic reprogramming remain poorly understood [15].

In this context, the evaluation of body composition through computed tomography (CT) has become increasingly important in the management of cancer patients [16-18]. Previous studies have established the correlation between fat distribution, lean muscle mass, and postoperative complications, hospitalization duration, and mortality [18-20]. Moreover, the prognostic value of adipose tissue radiodensity measured by CT has been explored in some types of cancer [21,22]. A growing body of evidence suggests that CT-based analysis of adipose tissue radiodensity may serve as a promising prognostic marker in different stages of CRC treatment [17,20,23]. Specifically,

decreased radiodensity may indicate larger adipocytes, while increased radiodensity may be indicative of adipocyte atrophy, inflammation, or edema [23].

Therefore, it is essential that studies explore the relationship between adiposity, inflammation and the histopathological characteristics of colorectal tumors and their impact on the overall survival (OS) of patients with CRC. Understanding the tumor microenvironment and its possible relationship with body fat distribution may facilitate the development of more targeted and effective therapeutic strategies for the management of CRC. Thus, this study aims to examine the association between histopathological characteristics and adiposity in CRC patients, and to assess the prognostic capacity of these factors in predicting survival outcomes

## **2. Methods**

### **2.1. Participant recruitment**

Between January 2007 and December 2015, a retrospective cohort study was conducted at the Brazilian national referral center, utilizing a population of patients who received cancer treatment. The study included patients aged 20 or above who had undergone surgery as their initial treatment for colorectal cancer (CRC) and had confirmed CRC diagnosis based on histopathological analysis. Additionally, CT images at the third lumbar vertebra level within 90 days before surgery were required. Exclusion criteria comprised patients with previous cancer diagnosis, absence of laboratory testing, distant metastasis, neoadjuvant treatment or non-curative surgery, active infectious, hematological, chronic or autoimmune inflammatory diseases, hormone therapy, decompensated respiratory pathology, heart failure or acute myocardial infarction within the past six months, immunomodulatory drug usage, recent transfusion within the past three months, poor-quality CT images or interference artifacts, and individuals lacking tumor tissue samples available from the tumor bank.

The study was approved by the Ethics and Research Committee of the institution under the waiver of informed consent (Protocol: 00994818.4.0000.5274/2018) and adhered to the quality criteria established in the STROBE Statement [24].

## **2.2. Patients and clinical samples**

Demographic and clinical data were extracted from physical and electronic medical records. Researchers, who had received appropriate training, gathered the following information: age, sex, tumor location, T stage, degree of differentiation, lymph node involvement, tissue invasion, presence of disease recurrence or metastasis, type of antineoplastic treatment (including exclusive surgery, adjuvant radiotherapy, adjuvant chemotherapy, or adjuvant chemotherapy plus radiotherapy), tumor size, and laboratory test results (blood count: neutrophils, lymphocytes, monocytes, and platelets) taken two weeks before surgery. To measure tumor size, we used the largest horizontal diameter of the tumor obtained in the pathological report [25-27]. Additionally, the dates of diagnosis and death were recorded.

## **2.3. CT imaging data acquisition**

The CT scan of the third lumbar vertebra was utilized for body composition assessment. Trained observers analyzed the scan, which was subsequently verified by a second observer using SliceOmatic software (version 5.0, Tomovision, Canada). This software facilitates precise delineation of specific tissues and their expression in Hounsfield Units (HU).

For subcutaneous adipose tissue, CT attenuation thresholds of  $-190$  to  $-30$  HU were employed, while thresholds of  $-150$  to  $-50$  HU were used for visceral adipose tissue. Accurate segmentations of muscle and fat were obtained, and the following quantitative measures were

recorded: skeletal muscle index (SMI), visceral adipose tissue radiodensity (VAT<sub>d</sub>), and subcutaneous adipose tissue radiodensity (SAT<sub>d</sub>). All measurements were reported in HU [16].

To categorize VAT<sub>d</sub> and SAT<sub>d</sub>, they were divided into three groups or tertiles based on their radiodensity. The first tertile denoted low radiodensity fat, the second tertile represented intermediate radiodensity fat, and the third tertile indicated high radiodensity fat. Similarly, the area of SMI was stratified into three groups based on tertiles.

#### **2.4. Biomarkers of inflammation**

Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), and systemic inflammation response index (SIRI) were employed to evaluate the inflammatory status of the patients. SIRI was calculated using the formula  $SIRI = N \times M/L$ , where N, M, and L represent the total counts of neutrophils, monocytes, and lymphocytes, respectively [28].

#### **2.5 Survival outcome**

The calculation of OS in this study involved measuring the duration from the date of histopathological diagnosis to the date of death from any cause. Patients who survived beyond the five-year period or discontinued medical follow-up were classified as censored cases.

#### **2.6 Histological categorization**

The technique used was Tissue Microarray (TMA), in which an array arrangement of tissue samples is established. In general, the tissues were placed in a paraffin block containing cylindrical fragments of tissue samples [29].

Tissue samples from biopsies or surgeries embedded in paraffin were dehydrated overnight at 60°C, then deparaffinized in xylene and rehydrated through graded alcohols in water. Endogenous peroxidase activity was blocked by incubation with 3% hydrogen peroxide for 10 minutes. Antigen retrieval was performed using EDTA (Ethylenediamine tetraacetic acid) for 20 minutes at a temperature of 65.98°C, heated in a microwave oven. A blocking agent was used for 10 minutes at room temperature. The sections were incubated with primary antibody overnight at 4°C. The secondary antibody conjugated with peroxidase was added for 20 minutes at room temperature and stained with a suitable protein detection reagent for 5 minutes.

The deparaffinized sections were stained with Mayer's hematoxylin for 10 minutes (to stain the nuclei) and washed with water before being stained with eosin for 10 minutes (to stain the cytoplasm). The stained sections were dehydrated in 70% ethanol, 80% ethanol, 90% ethanol, 100% ethanol, and finally cleared in xylene.

The presence of desmoplasia was evaluated by an experienced pathologist who classified the variable according to the intensity of exposure in the tumor tissue: high, moderate, or low desmoplastic reaction [30].

## **2.7 Data analysis**

Variable distribution symmetry was assessed using the Kolmogorov-Smirnov test, and categorical variables were presented as absolute or relative frequencies. Tertiles obtained from the sample analysis were used to define classification ranges for variables (NLR, PLR, LMR, SIRI, SMI, VAT<sub>d</sub>, and SAT<sub>d</sub>).

The association between desmoplasia and the independent variables under investigation in this study, as well as tumor aggressiveness, was analyzed using logistic regression. Logistic regression analysis was employed to calculate the OR along with its corresponding 95% CI and p-value. For the multivariate analyses, we used the stepwise selection method, with an entry



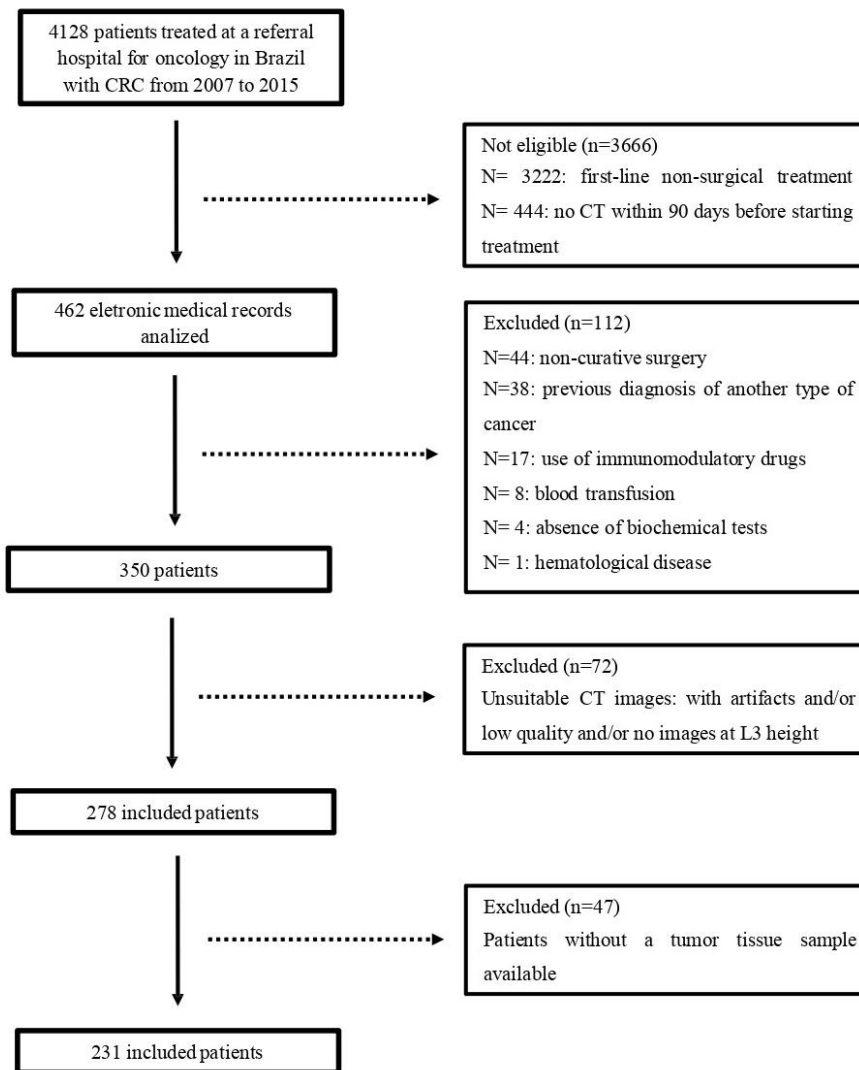
probability of 0.05 and an exit probability of 0.10. All variables with  $p < 0.200$  in the univariate regressions were included in the final multivariate model. Variables that held biological plausibility were also included. The choice of these variables was determined by understanding the association that adipose tissue, muscle mass, and histopathological changes could have on overall 5-year survival in patients with CRC. Hazard ratios (HRs) with 95% CI for the analyzed variables were estimated using both the univariate and multivariate Cox proportional hazards model.

The estimation of survival functions was performed using the Kaplan-Meier method, and the Log-rank test was employed to assess and compare the survival probabilities based on the stratification of the selected variables.

All statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics for Windows (version 25). Statistical significance was considered when  $p < 0.05$ .

### 3. Results

During the designated data collection period, a total of 4,128 patients received treatment for CRC. Out of these patients, a subset of 231 individuals (118 women and 113 men) met the eligibility criteria and were included in the study, as depicted in **Figure 1**.



**Figure 1.** Study flowchart.

CRC, colorectal cancer; CT, computed tomography, L3, third lumbar vertebra; N, number of observations.

### 3.1. Demographic and Clinicopathological characteristics

Within our studied cohort, the predominant segment consisted of individuals below the age of 65 (55.4%), wherein a greater percentage comprised females (51.1%). Regarding CRC staging, the prevailing stages were classified as stage II and III, accounting for a substantial proportion (93.6%) of cases, while a significant majority (91.8%) exhibited moderate differentiation. Notably, approximately 69% of patients demonstrated medium to high levels of desmoplasia, as delineated in **Table 1**.

**Table 1.** Epidemiological and clinicopathological profiles of the patients with colorectal cancer (N= 231).

<b>Variables</b>	<b>N (%)</b>
<b>Age (years)</b>	
<65	128 (55.4)
≥65	103 (44.6)
<b>Sex</b>	
Female	118 (51.1)
Male	113 (48.9)
<b>Staging</b>	
I	15 (6.5)
II	111 (48.1)
III	105 (45.4)
<b>Lymph nodes involvement</b>	
N0	126 (54.6)
N1	70 (30.3)
N2	34 (14.7)
N3	1 (0.4)
<b>Smoking*</b>	
Yes	35 (15.4)
No	120 (52.6)
Ex-smoker	73 (32.0)
<b>Alcohol intake*</b>	
Yes	71 (31.3)
No	136 (59.9)
Ex-alcoholic	20 (8.8)
<b>Differentiation degree</b>	
Well differentiated	6 (2.6)
Moderately differentiated	212 (91.8)
Poorly differentiated	13 (5.6)
<b>Perineural invasion*</b>	
Yes	31 (13.6)
No	197 (86.4)
<b>Desmoplasia*</b>	
Low	71 (31.0)
Moderate / High	158 (69.0)
<b>Tumor size</b>	
1st tertile: 0 to 4.99	96 (41.6)
2nd tertile: 5.00 to 6.99	64 (27.7)
3rd tertile: ≥ 7.00	71 (30.7)
<b>SMI, cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup></b>	
1st tertile: 0 to 37.05 (female) / 0 to 47.59 (male)	77 (33.3)
2nd tertile: 37.06 to 43.92 (female) / 47.60 to 54.16 (male)	78 (33.8)
3rd tertile: ≥ 43.93 (female) / ≥ 54.17 (male)	76 (32.9)
<b>SAT<sub>a</sub>, HU</b>	
1st tertile: ≤ -104.60 (female) / ≤ -97.18 (male)	77 (33.3)
2nd tertile: -104.59 to -96.29 (female) / -97.17 to -87.11 (male)	78 (33.8)
3rd tertile: -96.28 to 0 (female) / -87.10 to 0 (male)	76 (32.9)
<b>VAT<sub>a</sub>, HU</b>	
1st tertile: ≤ -95.87 (female) / ≤ -96.81 (male)	77 (33.3)
2nd tertile: -95.86 to -85.44 (female) / -96.80 to -88.12 (male)	78 (33.8)
3rd tertile: -85.43 to 0 (female) / - 88.11 to 0 (male)	76 (32.9)

<b>NLR</b>	
1st tertile: 0 to 2.12	77 (33.3)
2nd tertile: 2.13 to 3.63	77 (33.3)
3rd tertile: $\geq 3.64$	77 (33.3)
<b>PLR</b>	
1st tertile: 0 to 126.78	77 (33.3)
2nd tertile: 126.79 to 194.41	77 (33.3)
3rd tertile: $\geq 194.42$	77 (33.3)
<b>LMR</b>	
1st tertile: 0 to 2.25	77 (33.3)
2nd tertile: 2.26 to 3.57	77 (33.3)
3rd tertile: $\geq 3.58$	77 (33.3)
<b>SIRI</b>	
1st tertile: 0 to 1244.80	77 (33.3)
2nd tertile: 1244.81 to 2477.09	77 (33.3)
3rd tertile: $\geq 2477.10$	77 (33.3)

**Note:** N, number of observations; %, frequency; HU, Hounsfield units; SMI, skeletal muscle index; SAT<sub>d</sub>, subcutaneous adipose tissue radiodensity; VAT<sub>d</sub>, visceral adipose tissue radiodensity; NLR, neutrophil-to-lymphocyte ratio; PLR, platelet-to-lymphocyte ratio; LMR, lymphocyte-to-monocyte ratio; SIRI, Systemic inflammation response index.

\* variables with missing data ( $\leq 2\%$ ).

### 3.2 VAT<sub>d</sub> was a predictor of desmoplasia development

Based on the findings presented in **Table 2**, the univariate analysis revealed that stages II and III of CRC, as well as the first and second tertiles of VAT<sub>d</sub>, were identified as predictors for the development of desmoplasia. In the multivariate analysis, after accounting for other variables, such as age and sex, the association between these factors remained significant. Specifically, stages II and III of CRC, along with the first and second tertiles of VAT<sub>d</sub>, were determined to be independent risk factors for the development of desmoplasia (OR 5.99, 95% CI, 1.83-19.68; OR 6.14, 95% CI, 1.86-20.32; OR 2.41, 95% CI, 1.29-4.49, respectively).

**Table 2.** Univariate and multivariate logistic regression of associated factors to desmoplasia in surgical patients with colorectal cancer.

Variables	Categories	Univariate Analysis			Multivariate Analysis		
		OR	95% CI	p-value	OR	95% CI	p-value
Age (years)	<65	Ref.	-	-	Ref.	-	-
	≥65	1.04	0.59-1.81	0.906	0.86	0.47-1.58	0.634
Sex	Female	Ref.	-	-	Ref.	-	-
	Male	0.77	0.44-1.34	0.350	0.73	0.41-1.31	0.288
Staging	I	Ref.	-	-	Ref.	-	-
	II	4.88	1.54-15.39	<b>0.007</b>	5.99	1.83-19.68	<b>0.003</b>
	III	5.17	1.63-16.43	<b>0.005</b>	6.14	1.86-20.32	<b>0.003</b>
Alcohol intake	No	Ref.	-	-	-	-	-
	Yes	0.80	0.43-1.50	0.493	-	-	-
	Ex-alcoholic	0.60	0.23-1.59	0.306	-	-	-
Smoking	No	Ref.	-	-	-	-	-
	Yes	0.86	0.38-1.95	0.720	-	-	-
	Ex-smoker	0.82	0.44-1.54	0.545	-	-	-
Differentiation degree	Well	Ref.	-	-	-	-	-
	Moderately	2.39	0.47-12.15	0.295	-	-	-
	Poorly	1.17	0.17-8.09	0.876	-	-	-
SMI, cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>	2nd+3rd tertile	Ref.	-	-	Ref.	-	-
	1st tertile	1.31	0.71-2.39	0.385	1.61	0.84-3.10	0.152
SAT <sub>a</sub> , HU	3rd tertile	Ref.	-	-	Ref.	-	-
	1st+2nd tertile	1.25	0.69-2.25	0.460	1.47	0.80-2.70	0.220
VAT <sub>a</sub> , HU	3rd tertile	Ref.	-	-	Ref.	-	-
	1st+2nd tertile	1.95	1.09-3.49	<b>0.025</b>	2.41	1.29-4.49	<b>0.006</b>
NLR	1st tertile	Ref.	-	-	-	-	-
	2nd tertile	1.23	0.62-2.44	0.562	-	-	-
	3rd tertile	1.06	0.54-2.10	0.862	-	-	-
PLR	1st tertile	Ref.	-	-	-	-	-
	2nd tertile	1.44	0.73-2.86	0.298	-	-	-
	3rd tertile	1.22	0.62-2.41	0.564	-	-	-
LMR	3rd tertile	Ref.	-	-	-	-	-
	1st tertile	1.28	0.64-2.53	0.486	-	-	-
	2nd tertile	1.22	0.62-2.41	0.565	-	-	-
SIRI	1st tertile	Ref.	-	-	-	-	-
	2nd tertile	0.90	0.46-1.79	0.769	-	-	-
	3rd tertile	1.00	0.50-2.00	NS	-	-	-

OR, Odds ratio; CI, Confidence interval; HU, Hounsfield units; VAT<sub>a</sub>, visceral adipose tissue radiodensity; SAT<sub>a</sub>, subcutaneous adipose tissue radiodensity; SMI, skeletal muscle index; SIRI, Systemic inflammation response index; NLR, neutrophil-to-lymphocyte ratio; PLR, platelet-to-lymphocyte ratio; LMR, lymphocyte-to-monocyte ratio; NS, not significant.

### 3.3. Inflammatory markers were predictive factors for tumor aggressiveness

The **Table 3** presents the results of univariate logistic regression analysis of tumor aggressiveness according to associated factors in surgical patients with colorectal cancer. The third

tertile PLR was found to be a predictor of increased risk for perineural invasion, lymph node involvement, and tumor size, with corresponding OR of 3.11 (95% CI 1.15-8.45), 2.15 (95% CI 1.12-4.15), and 3.73 (95% CI 1.86-7.46), respectively. The second tertile PLR was also associated with a higher risk of lymph node involvement, with an OR of 2.79 (95% CI 1.44-5.40). Tumor poor differentiation was identified as a significant risk factor for tumor size, with an OR of 24.00 (95% CI 1.68-340.99). In addition, the third tertile of NLR, the first tertile of LMR, and the third tertile SIRI were predictors of increased risk for tumor size, with corresponding ORs of 2.12 (95% CI 1.11-4.06), 2.01 (95% CI 1.05-3.86), and 2.41 (95% CI 1.24-4.67), respectively. Furthermore, the third tertile of SAT<sub>d</sub> and VAT<sub>d</sub> were also associated with an increased risk for tumor size, with ORs of 2.05 (95% CI 1.15-3.67) for SAT<sub>d</sub> and 1.88 (95% CI 1.06-3.35) for VAT<sub>d</sub>.

**Table 3.** Univariate logistic regression of associated factors to tumor aggressiveness in surgical patients with colorectal cancer.

Variables	Categories	Perineural invasion			Lymph nodes involvement			Tumor size		
		OR	95% CI	p-value	OR	95% CI	p-value	OR	95% CI	p-value
Age (years)	<65	Ref.	-	-	Ref.	-	-	Ref.	-	-
	≥65	0.96	0.45-2.06	0.917	0.71	0.42-1.20	0.201	1.23	0.72-2.08	0.451
Sex	Female	Ref.	-	-	Ref.	-	-	Ref.	-	-
	Male	0.67	0.55-2.52	0.673	0.64	0.38-1.08	0.093	1.43	0.84-2.41	0.186
Differentiation degree	Well	Ref.	-	-	Ref.	-	-	Ref.	-	-
	Moderately	1.24	0.14-11.01	0.846	1.72	0.31-9.59	0.537	2.66	0.48-14.83	0.265
	Poorly	2.40	0.12-46.39	0.562	1.25	0.16-9.54	0.830	24.00	1.68-340.99	<b>0.019</b>
SMI	2nd+3rd tertile	Ref.	-	-	Ref.	-	-	Ref.	-	-
	1st tertile	0.65	0.27-1.52	0.316	0.86	0.49-1.48	0.575	0.79	0.45-1.38	0.396
SAT <sub>a</sub>	1st+2nd tertile	Ref.	-	-	Ref.	-	-	Ref.	-	-
	3rd tertile	0.76	0.38-1.55	0.455	1.21	0.70-2.11	0.490	1.88	1.06-3.35	<b>0.032</b>
VAT <sub>a</sub>	1st+2nd tertile	Ref.	-	-	Ref.	-	-	Ref.	-	-
	3rd tertile	0.87	0.43-1.74	0.691	1.21	0.70-2.11	0.490	2.05	1.15-3.67	<b>0.016</b>
NLR	1st tertile	Ref.	-	-	Ref.	-	-	Ref.	-	-
	2nd tertile	0.92	0.38-2.23	0.848	1.30	0.69-2.48	0.415	1.69	0.83-3.21	0.107
	3rd tertile	1.42	0.54-3.75	0.482	1.69	0.89-3.21	0.107	2.12	1.11-4.06	<b>0.023</b>
PLR	1st tertile	Ref.	-	-	Ref.	-	-	Ref.	-	-
	2nd tertile	1.99	0.82-4.82	0.130	2.79	1.44-5.40	<b>0.002</b>	1.23	0.65-2.32	0.519
	3rd tertile	3.11	1.15-8.45	<b>0.026</b>	2.15	1.12-4.15	<b>0.022</b>	3.73	1.86-7.46	<b>&lt;0.001</b>
LMR	3rd tertile	Ref.	-	-	Ref.	-	-	Ref.	-	-
	1st tertile	2.67	0.97-7.38	0.058	1.88	0.99-3.57	0.054	2.01	1.05-3.86	<b>0.035</b>
	2nd tertile	1.31	0.55-3.12	0.536	1.18	0.62-2.24	0.623	1.52	0.81-2.88	0.196
SIRI	1st tertile	Ref.	-	-	Ref.	-	-	Ref.	-	-
	2nd tertile	0.82	0.37-2.19	0.821	1.11	0.59-2.11	0.745	1.30	0.69-2.45	0.420
	3rd tertile	0.46	0.54-3.80	0.464	1.44	0.76-2.73	0.258	2.41	1.24-4.67	<b>0.009</b>

OR, Odds ratio; CI, Confidence interval; SMI, skeletal muscle index; SAT<sub>a</sub>, subcutaneous adipose tissue radiodensity; VAT<sub>a</sub>, visceral adipose tissue radiodensity; NLR, neutrophil-to-lymphocyte ratio; PLR, platelet-to-lymphocyte ratio; LMR, lymphocyte-to-monocyte ratio; SIRI, Systemic inflammation response index

In **Table 4**, after performing multivariate analysis, the second tertile PLR emerged as an independent risk factor for perineural invasion, with an OR of 2.61 (95% CI 1.07-3.37). Additionally, both the second and third tertiles PLR were identified as independent risk factors for lymph node involvement, with ORs of 3.13 (95% CI 1.57-6.24) and 2.44 (95% CI 1.21-4.92), respectively. The first tertile LMR was independently associated with a higher risk of lymph node involvement, with an OR of 2.39 (95% CI 1.19-4.78). For tumor size, the third tertile PLR and the third tertile SIRI were identified as independent risk factors, with ORs of 3.10 (95% CI 1.49-6.44) and 2.16 (95% CI 1.07-4.35), respectively.



**Table 4.** Multivariate logistic regression of associated factors to tumor aggressiveness in surgical patients with colorectal cancer.

Variables	Categories	Perineural invasion			Lymph nodes involvement			Tumor size		
		OR	95% CI	p-value	OR	95% CI	p-value	OR	95% CI	p-value
SMI <sup>b</sup>	2nd+3rd tertile	Ref.	-	-	Ref.	-	-	Ref.	-	-
	1st tertile	0.85	0.40-1.79	0.659	1.09	0.61-1.96	0.778	1.09	0.59-2.01	0.790
SAT <sub>d</sub> <sup>c</sup>	1st+2nd tertile	Ref.	-	-	Ref.	-	-	Ref.	-	-
	3rd tertile	0.69	0.33-1.45	0.326	1.23	0.69-2.19	0.475	1.82	1.00-3.34	0.052
VAT <sub>d</sub> <sup>b</sup>	1st+2nd tertile	Ref.	-	-	Ref.	-	-	Ref.	-	-
	3rd tertile	0.73	0.34-1.55	0.407	1.15	0.64-2.08	0.635	1.71	0.92-3.19	0.089
NLR <sup>b</sup>	1st tertile	-	-	-	Ref.	-	-	Ref.	-	-
	2nd tertile	-	-	-	1.35	0.70-2.61	0.367	1.49	0.76-2.90	0.247
	3rd tertile	-	-	-	1.78	0.91-3.48	0.093	1.89	0.95-3.76	0.071
PLR <sup>d</sup>	1st tertile	Ref.	-	-	Ref.	-	-	Ref.	-	-
	2nd tertile	2.61	1.07-6.37	<b>0.035<sup>a</sup></b>	3.13	1.57-6.24	<b>0.001<sup>a</sup></b>	1.10	0.57-2.15	0.776
	3rd tertile	2.44	0.98-6.10	0.056	2.44	1.21-4.92	<b>0.013<sup>a</sup></b>	3.10	1.49-6.44	<b>0.002<sup>a</sup></b>
LMR <sup>e</sup>	3rd tertile	Ref.	-	-	Ref.	-	-	Ref.	-	-
	1st tertile	2.37	0.98-5.71	0.056	2.39	1.19-4.78	<b>0.014<sup>a</sup></b>	1.78	0.89-3.58	0.103
	2nd tertile	1.91	0.79-4.60	0.149	1.26	0.65-2.44	0.498	1.32	0.68-2.57	0.412
SIRI <sup>f</sup>	1st tertile	-	-	-	-	-	-	Ref.	-	-
	2nd tertile	-	-	-	-	-	-	1.14	0.59-2.20	0.705
	3rd tertile	-	-	-	-	-	-	2.16	1.07-4.35	<b>0.031<sup>a</sup></b>

OR, Odds ratio; CI, Confidence interval; SMI, skeletal muscle index; SAT<sub>d</sub>, subcutaneous adipose tissue radiodensity; VAT<sub>d</sub>, visceral adipose tissue radiodensity; NLR, neutrophil-to-lymphocyte ratio; PLR, platelet-to-lymphocyte ratio; LMR, lymphocyte-to-monocyte ratio; SIRI, Systemic inflammation response index.

<sup>a</sup>p<0.05

<sup>b-c</sup> OR for multivariate logistic analyses were adjusted by age (<65 vs ≥65 years), sex (female vs male), differentiation degree (well differentiated vs moderately differentiated, poorly differentiated), SMI (2nd tertile, 3rd tertile vs 1st tertile), NLR (1st tertile vs 2nd tertile, 3rd tertile) AND VAT<sub>d</sub> (3rd tertile vs 1st tertile, 2nd tertile) OR SAT<sub>d</sub> (3rd tertile vs 1st tertile, 2nd tertile).

<sup>d-f</sup> OR for multivariate logistic analyses were adjusted by age (<65 vs ≥65 years), sex (female vs male), differentiation degree (well differentiated vs moderately differentiated, poorly differentiated), SMI (2nd tertile, 3rd tertile vs 1st tertile), VAT<sub>d</sub> (3rd tertile vs 1st tertile, 2nd tertile) AND NLR (1st tertile vs 2nd tertile, 3rd tertile) OR PLR (1st tertile vs 2nd tertile, 3rd tertile) OR LMR (3rd tertile vs 1st tertile, 2nd tertile) OR SIRI (1st tertile vs 2nd tertile, 3rd tertile).

### **3.4 Moderate to high desmoplasia was an independent risk factor for overall survival**

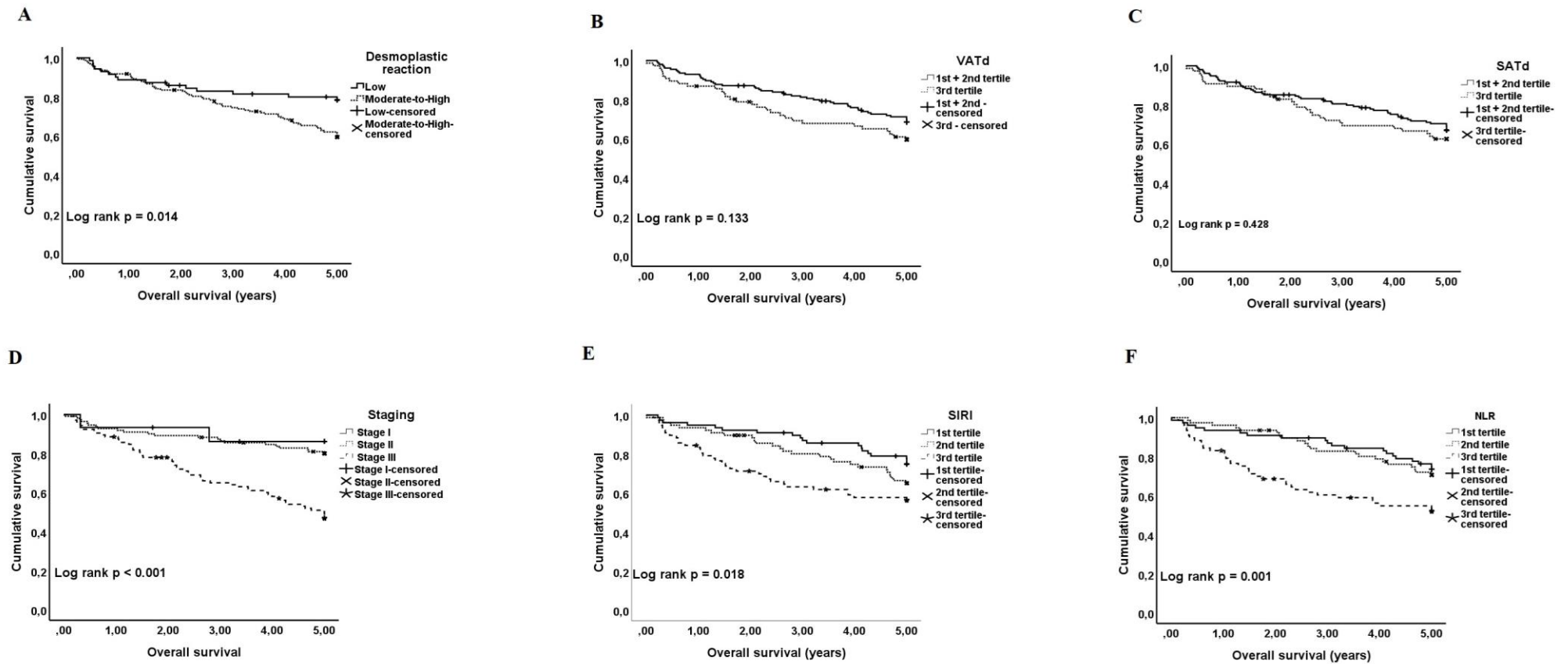
In **Table 5**, univariate Cox regression analysis of overall survival revealed that Stage III (HR 4.66, 95% CI 1.14-19.12), moderate to high desmoplasia (HR 2.00, 95% CI 1.14-3.51), third tertile NLR (HR 2.36, 95% CI 1.37-4.08), and third tertile SIRI (HR 2.21, 95% CI 1.25-3.88) were predictors of shorter survival. In Cox multivariate regression, being male (HR 1.69, 95% CI 1.05-2.72), Stage III (HR 4.52, 95% CI 1.03-19.86), moderate to high desmoplasia (HR 2.24, 95% CI 1.21-4.16), NLR third tertile (HR 2.05, 95% CI 1.16-3.65), and SIRI third tertile (HR 2.22, 95% CI 1.21-4.04) were identified as independent risk factors for shorter survival.

**Table 5.** Univariate and multivariate Cox regression of predictive factors of overall survival in five years in surgical patients with colorectal cancer.

Variables	Categories	Univariate Analysis			Multivariate Analysis		
		HR	95% CI	p-value	HR	95% CI	p-value
Age (years)	<65	Ref.	-	-	Ref.	-	-
	≥65	1.17	0.75-1.82	0.485	1.36	0.82-2.25	0.229
Sex	Female	Ref.	-	-	Ref.	-	-
	Male	1.41	0.91-2.22	0.125	1.69	1.05-2.72	<b>0.032</b>
Staging	I	Ref.	-	-	Ref.	-	-
	II	1.42	0.34-6.07	0.629	1.06	0.24-4.67	0.934
	III	4.66	1.14-19.12	<b>0.033</b>	4.52	1.03-19.86	<b>0.046</b>
Alcohol intake	No	Ref.	-	-	-	-	-
	Yes	0.72	0.43-1.21	0.212	-	-	-
	Ex-alcoholic	0.65	0.26-1.62	0.352	-	-	-
Smoking	No	Ref.	-	-	-	-	-
	Yes	0.77	0.98-1.53	0.456	-	-	-
	Ex-smoker	0.92	0.55-1.51	0.728	-	-	-
Differentiation degree	Well	Ref.	-	-	-	-	-
	Moderately	2.54	0.35-18.29	0.354	-	-	-
	Poorly	2.09	0.23-18.71	0.509	-	-	-
Treatment	Exclusive Surgery	Ref.	-	-	Ref.	-	-
	Adjuvant Radiotherapy	1.02	0.14-7.49	0.987	0.47	0.06-3.91	0.487
	Adjuvant Chemotherapy	1.23	0.74-2.02	0.424	0.68	0.37-1.24	0.212
	Adjuvant Chemotherapy +Radiotherapy	1.83	0.96-3.49	0.068	0.77	0.37-1.61	0.488
Perineural invasion	No	Ref.	-	-	Ref.	-	-
	Yes	1.22	0.72-2.07	0.461	1.09	0.46-2.61	0.845
Desmoplasia	Low	Ref.	-	-	Ref.	-	-
	Moderate / High	2.00	1.14-3.51	<b>0.016</b>	2.24	1.21-4.16	<b>0.011</b>
SMI, cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>	2nd+3rd tertile	Ref.	-	-	Ref.	-	-
	1st tertile	1.42	0.90-2.24	0.133	1.01	0.61-1.66	0.972
SAT <sub>d</sub> , HU	3rd tertile	Ref.	-	-	Ref.	-	-
	1st+2nd tertile	0.83	0.52-1.32	0.429	1.02	0.62-1.66	0.952
VAT <sub>d</sub> , HU	3rd tertile	Ref.	-	-	Ref.	-	-
	1st+2nd tertile	0.71	0.45-1.12	0.135	0.75	0.46-1.23	0.257
NLR	1st tertile	Ref.	-	-	Ref.	-	-
	2nd tertile	1.12	0.61-2.06	0.709	0.96	0.52-1.80	0.903
	3rd tertile	2.36	1.37-4.08	<b>0.002</b>	2.05	1.16-3.65	<b>0.014</b>
PLR	1st tertile	Ref.	-	-	Ref.	-	-
	2nd tertile	1.44	0.82-2.50	0.202	0.78	0.42-1.46	0.440
	3rd tertile	1.42	0.81-2.50	0.219	0.96	0.52-1.80	0.908
LMR	3rd tertile	Ref.	-	-	Ref.	-	-
	1st tertile	1.69	0.99-2.89	0.056	1.38	0.76-2.45	0.274
	2nd tertile	1.04	0.58-1.85	0.894	1.01	0.56-1.81	0.979
SIRI	1st tertile	Ref.	-	-	Ref.	-	-
	2nd tertile	1.49	0.82-2.68	0.191	1.38	0.75-2.52	0.297
	3rd tertile	2.21	1.25-3.88	<b>0.006</b>	2.22	1.21-4.04	<b>0.010</b>

CI, Confidence interval; HR, Hazard ratio; HU, Hounsfield units; VAT<sub>d</sub>, visceral adipose tissue radiodensity; SAT<sub>d</sub>, subcutaneous adipose tissue radiodensity; SMI, skeletal muscle index; SIRI, Systemic inflammation response index; NLR, neutrophil-to-lymphocyte ratio; PLR, platelet-to-lymphocyte ratio; LMR, lymphocyte-to-monocyte ratio; SIRI, Systemic inflammation response index.

Upon stratifying patients based on tertiles of VAT<sub>d</sub> and SAT<sub>d</sub>, no statistically significant differences were observed in OS among the groups. This was determined by analyzing the Kaplan-Meier survival curves (p=0.133 for VAT<sub>d</sub> and p=0.428 for SAT<sub>d</sub>) (**Figure 2B and 2C**, respectively). Conversely, significant differences were found in terms of desmoplastic reaction (**Figure 2A**), Staging (**Figure 2D**), SIRI (**Figure 2E**), and NLR (**Figure 2F**) as indicated by the Kaplan-Meier survival curves (p<0.05), based on the stratification of these variables.



**Figure 2.** Kaplan-Meier survival curves were employed to stratify surgical patients with colorectal cancer based (A) Desmoplastic reaction, (B) tertile VAT<sub>d</sub>, (C) tertile SAT<sub>d</sub>, (D) Staging, (E) SIRI and (F) NLR.

VAT<sub>d</sub> (Hounsfield units): 1st tertile:  $\leq -95.87$  (female) /  $\leq -96.81$  (male); 2nd tertile:  $-95.86$  to  $-85.44$  (female) /  $-96.80$  to  $-88.12$  (male); 3rd tertile:  $-85.43$  to  $0$  (female) /  $-88.11$  to  $0$  (male) \* SAT<sub>d</sub> (Hounsfield units): 1st tertile:  $\leq -104.60$  (female) /  $\leq -97.18$  (male); 2nd tertile:  $-104.59$  to  $-96.29$  (female) /  $-97.17$  to  $-87.11$  (male); 3rd tertile:  $-96.28$  to  $0$  (female) /  $-87.10$  to  $0$  (male) \* SIRI: 1st tertile:  $0$  to  $1244.80$ ; 2nd tertile:  $1244.81$  to  $2477.09$ ; 3rd tertile:  $\geq 2477.10$  \* NLR: 1st tertile:  $0$  to  $2.12$ ; 2nd tertile:  $2.13$  to  $3.63$ ; 3rd tertile:  $\geq 3.64$ . VAT<sub>d</sub>, visceral adipose tissue radiodensity; SAT<sub>d</sub>, subcutaneous adipose tissue radiodensity; SIRI, Systemic inflammation response index; NLR, neutrophil-to-lymphocyte ratio.

#### 4. Discussion

The findings of this research demonstrated that the decrease in radiodensity of adipose tissue, specifically in the first and second tertiles of aggregates measured by VAT<sub>d</sub> at the time of cancer diagnosis, represented a risk factor for the development of desmoplasia. Furthermore, the presence of moderate to high levels of desmoplasia was also indicative of a lower OS rate at a five-year follow-up period. Furthermore, the study revealed an association between inflammatory markers and the aggressive nature of tumors within the observed cohort.

To the best of our knowledge, no prior study has examined the relationship between body composition, specifically radiodensity, and the development of desmoplasia in patients with CRC. Recently, researchers have proposed the utilization of adipose tissue radiodensity as a promising prognostic biomarker for patients diagnosed with multiple myeloma and breast cancer [21,31]. Additionally, a separate study demonstrated that adipose tissue radiodensity serves as an independent risk factor for overall mortality, irrespective of body mass index (BMI) and fluctuations in body weight, in patients with non-metastatic CRC [23]. It is worth noting that higher radiodensity in adipose tissue may indicate diminished lipid reserves and alterations in tissue characteristics [32].

Previous randomized studies performed in rats concluded that the presence of dysfunctional hypertrophic adipocytes, which accumulate within the visceral adipose tissue during obesity, contributes to the initiation of a localized desmoplastic reaction characterized by fibrosis and inflammation in pancreatic cancer. The authors of these studies observed that inflammation induced by obesity plays a direct role in the development of a desmoplastic tumor microenvironment, which in turn promotes tumor growth [34-36]. Similarly, our own

study identified a correlation between increased visceral fat content and the presence of desmoplasia.

Obesity-associated inflammation is recognized as a detrimental clinical outcome in cancer, with recent evidence indicating its significant contribution to tumor progression, desmoplasia, and metastasis [35-38]. In this scenario, inflammatory markers have been identified as valuable predictors of poor prognosis in CRC [39-41]. Our study revealed significant correlations between inflammatory markers, specifically PLR, LMR, and SIRI, and aggressive tumor characteristics including perineural invasion, lymph node involvement, and tumor size.

In a retrospective cohort study of 2,868 patients with non-metastatic breast cancer, the presence of low SAT<sub>d</sub> or high/low VAT<sub>d</sub> did not show significant associations with overall mortality. However, it was observed that high SAT<sub>d</sub> alone at the time of diagnosis was significantly linked to an increased risk of overall mortality. The authors proposed several potential underlying mechanisms, including enhanced depletion of subcutaneous fat, elevated vascularity indicating more aggressive tumor behavior, deposition of extracellular matrix leading to desmoplasia, and a heightened inflammatory response [22]. In our study, we observed an association between increased visceral fat content and desmoplasia, which is known to have negative implications for prognosis and survival outcomes, while no such relationship was found with subcutaneous fat content.

We demonstrated that increased visceral fat content exhibited an independent risk factor concomitant with elevated levels of desmoplasia, thereby leading to lower OS rates in individuals with CRC. Nevertheless, a recent cohort study comprising 2,871 patients with CRC reported no significant association between visceral and subcutaneous fat and mortality. Conversely, the study unveiled a notable correlation between decreased radiodensity of

skeletal muscle and heightened intramuscular fat levels, which were linked to shorter survival rates [42].

The present study found promising results regarding the correlation between adipose tissue radiodensity, desmoplasia, and prognosis in CRC. Besides, although the results suggest the importance of desmoplasia as a notable pathological change in the adipose tissue microenvironment, the underlying mechanisms and key factors governing the formation of desmoplasia remain elusive. However, our analysis possesses certain limitations. Primarily, as is characteristic of retrospective studies, data collection biases may be inherent. Additionally, the inclusion of a limited number of patients in our study warrants the need for corroborating our findings in a more extensive population. Consequently, conducting further investigations aimed at comprehending the identified associations is highly desirable.

## **5. Conclusion**

The findings from this study indicate that a decrease in VAT<sub>d</sub>, corresponding to higher visceral fat content, is a significant contributing factor to the development of desmoplasia. Moreover, increased levels of desmoplasia, NLR, and SIRI were associated with a decreased survival rate within a five-year follow-up period.



**Acknowledgment**

The authors have no acknowledgments to declare.

**Sources of Support**

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors. This study was funded by Carlos Chagas Filho Foundation for Research Support of the State of Rio de Janeiro [E-26203.250/2017] and National Council for Scientific and Technological Development (CNPq) [312399/2020-0].

**Author Declarations**

The authors declare no conflict of interest.

## Reference

- [1] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE. Jemal a. cancer statistics, 2020. *Ca Cancer J Clin.* 2020;70(1):7-30. <https://doi:10.3322/caac.21708>
- [2] Biller LH, Schrag D. Diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer: a review. *Jama.* 2021 Feb 16;325(7):669-85. <https://doi:10.1001/jama.2021.0106>
- [3] Mármol I, Sánchez-de-Diego C, Pradilla Dieste A, Cerrada E, Rodriguez Yoldi MJ. Colorectal carcinoma: a general overview and future perspectives in colorectal cancer. *International Journal of Molecular Sciences.* 2017 Jan 19;18(1):197. <https://doi:10.3390/ijms18010197>
- [4] Quirke P, Williams GT, Ectors N, Ensari A, Piard F, Nagtegaal I. The future of the TNM staging system in colorectal cancer: time for a debate?. *The lancet oncology.* 2007 Jul 1;8(7):651-7. [https://doi:10.1016/S1470-2045\(07\)70205-X](https://doi:10.1016/S1470-2045(07)70205-X)
- [5] Ko YS, Pyo JS. Clinicopathological significance and prognostic role of tumor-infiltrating lymphocytes in colorectal cancer. *The International Journal of Biological Markers.* 2019 Jun;34(2):132-8. <https://doi:10.1177/1724600818817320>
- [6] Chen K, Collins G, Wang H, Toh JW. Pathological features and prognostication in colorectal cancer. *Current Oncology.* 2021 Dec 13;28(6):5356-83. <https://doi:10.3390/curroncol28060447>
- [7] Pătrașcu Ș, Cercelaru L, Graure GM, Firuș MA, Rotaru I, Cârțu D, Marinescu D, Pătrașcu AM, Radu RI, Mitroi G, Șurlin V. The histopathological features and their prognostic impact in the postoperative follow-up of colorectal cancer patients. *Romanian Journal of Morphology and Embryology= Revue Roumaine de Morphologie et Embryologie.* 2022 Jul 1;63(3):555-61. <https://doi:10.47162/RJME.63.3.10>
- [8] Park JH, McMillan DC, Powell AG, Richards CH, Horgan PG, Edwards J, Roxburgh CS. Evaluation of a Tumor Microenvironment–Based Prognostic Score in Primary Operable

Colorectal Cancer The Tumor Microenvironment and Survival in Colorectal Cancer. *Clinical Cancer Research*. 2015 Feb 15;21(4):882-8. <https://doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1686>

[9] Jakubowska K, Kisielewski W, Kańczuga-Koda L, Koda M, Famulski W. Diagnostic value of inflammatory cell infiltrates, tumor stroma percentage and disease-free survival in patients with colorectal cancer. *Oncology Letters*. 2017 Sep 1;14(3):3869-77. <https://doi: 10.3892/ol.2017.6639>

[10] Suarez-Carmona M, Lesage J, Cataldo D, Gilles C. EMT and inflammation: inseparable actors of cancer progression. *Molecular oncology*. 2017 Jul;11(7):805-23. <https://doi: 10.1002/1878-0261.12095>

[11] Mochizuki S, Ao T, Sugiura T, Yonemura K, Shiraishi T, Kajiwara Y, Okamoto K, Shinto E, Okada Y, Ueno H. Expression and function of a disintegrin and metalloproteinases in cancer-associated fibroblasts of colorectal cancer. *Digestion*. 2020;101(1):18-24. <https://doi: 10.1159/000504087>

[12] Shu J, Wang L, Han F, Chen Y, Wang S, Luo F. BTBD7 downregulates E-cadherin and promotes epithelial-mesenchymal transition in lung cancer. *BioMed Research International*. 2019 Nov 27;2019. <https://doi: 10.1155/2019/5937635>

[13] Ao T, Mochizuki S, Kajiwara Y, Yonemura K, Shiraishi T, Nagata K, Shinto E, Okamoto K, Nearchou IP, Shimazaki H, Kishi Y. Cancer-associated fibroblasts at the unfavorable desmoplastic stroma promote colorectal cancer aggressiveness: Potential role of ADAM9. *International Journal of Cancer*. 2022 May 15;150(10):1706-21. <https://doi: 10.1002/ijc.33947>

[14] Zeltz C, Primac I, Erusappan P, Alam J, Noel A, Gullberg D. Cancer-associated fibroblasts in desmoplastic tumors: emerging role of integrins. In *Seminars in cancer biology* 2020 May 1 (Vol. 62, pp. 166-181). Academic Press. <https://doi: 10.1016/j.semcancer.2019.08.004>

- [15] Huang HC, Lin WR, Lim SN, Yeh CT, Yen TH, Alison MR, Chen CS. Aldolase triggers metabolic reprogramming in colorectal cancer in hypoxia and stiff desmoplastic microenvironments. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2020 Jun 1;190:110969. [https://doi: 10.1016/j.colsurfb.2020.110969](https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2020.110969)
- [16] Mourtzakis M, Prado CM, 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. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. 2008 Oct;33(5):997-1006. [https://doi:10.1139/H08-075](https://doi.org/10.1139/H08-075)
- [17] Black D, Mackay C, Ramsay G, Hamoodi Z, Nanthakumaran S, Park KG, Loudon MA, Richards CH. Prognostic value of computed tomography: measured parameters of body composition in primary operable gastrointestinal cancers. *Annals of Surgical Oncology*. 2017 Aug;24(8):2241-51. [https://doi:10.1245/s10434-017-5829-z](https://doi.org/10.1245/s10434-017-5829-z)
- [18] Cespedes Feliciano EM, Kroenke CH, Caan BJ. The obesity paradox in cancer: how important is muscle?. *Annual review of nutrition*. 2018 Aug 21;38:357-79. [https://doi: 10.1146/annurev-nutr-082117-051723](https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-082117-051723)
- [19] Martin L, Hopkins J, Malietzis G, Jenkins JT, Sawyer MB, Brisebois R, MacLean A, Nelson G, Gramlich L, Baracos VE. Assessment of computed tomography (CT)-defined muscle and adipose tissue features in relation to short-term outcomes after elective surgery for colorectal cancer: a multicenter approach. *Annals of Surgical Oncology*. 2018 Sep;25(9):2669-80. [https://doi: 10.1245/s10434-018-6652-x](https://doi.org/10.1245/s10434-018-6652-x)
- [20] Fleming CA, O'Connell EP, Kavanagh RG, O'Leary DP, Twomey M, Corrigan MA, Wang JH, Maher MM, O'Connor OJ, Redmond HP. Body composition, inflammation, and 5-year outcomes in colon cancer. *JAMA network open*. 2021 Aug 2;4(8):e2115274. [https://doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.15274](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.15274)

- [21] da Cunha Júnior AD, Silveira MN, Takahashi ME, de Souza EM, Mosci C, Ramos CD, Brambilla SR, Pericole FV, Prado CM, Mendes MC, Carvalheira JB. Adipose tissue radiodensity: A new prognostic biomarker in people with multiple myeloma. *Nutrition*. 2021 Jun 1;86:111141. [https://doi: 10.1016/j.nut.2021.111141](https://doi:10.1016/j.nut.2021.111141)
- [22] Cheng E, Caan BJ, Chen WY, Irwin ML, Prado CM, Feliciano EM. Adipose tissue radiodensity and mortality among patients with nonmetastatic breast cancer. *Clinical Nutrition*. 2022 Dec 1;41(12):2607-13. [https://doi: 10.1016/j.clnu.2022.09.016](https://doi:10.1016/j.clnu.2022.09.016)
- [23] Feliciano EM, Winkels RM, Meyerhardt JA, Prado CM, Afman LA, Caan BJ. Abdominal adipose tissue radiodensity is associated with survival after colorectal cancer. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2021 Dec;114(6):1917-24. <https://doi:10.1093/ajcn/nqab285>
- [24] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, Strobe Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies. *International Journal of Surgery*. 2014 Dec 1;12(12):1495-9. [https://doi: 10.1016/j.ijso.2014.07.013](https://doi:10.1016/j.ijso.2014.07.013)
- [25] Saha S, Shaik M, Johnston G, Saha SK, Berbiglia L, Hicks M, Gernand J, Grewal S, Arora M, Wiese D. Tumor size predicts long-term survival in colon cancer: an analysis of the National Cancer Data Base. *The American Journal of Surgery*. 2015;209(3):570–574. <https://doi:10.1016/j.amjsurg.2014.12.008>
- [26] 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;33:157–163. <https://doi:10.1016/j.ijso.2016.07.073>
- [27] Yasui M, Takemasa I, Miyake Y, Hata T, Ikeda M, Miyake Y, Hasegawa J, Ota H, Matsuda C, Mizushima T, 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(2):98–103. <https://doi:10.1097/SLE.0000000000000377>
- [28] Qi Q, Zhuang L, Shen Y, Geng Y, Yu S, Chen H, Liu L, Meng Z, Wang P, Chen Z. A novel systemic inflammation response index (SIRI) for predicting the survival of patients with pancreatic cancer after chemotherapy. *Cancer*. 2016 Jul 15;122(14):2158-67. <https://doi:10.1002/cncr.30057>
- [29] Kononen J, Bubendorf L, Kallionimeni A, Bärklund M, Schraml P, Leighton S, Torhorst J, Mihatsch MJ, Sauter G, Kallionimeni OP. Tissue microarrays for high-throughput molecular profiling of tumor specimens. *Nature medicine*. 1998 Jul 1;4(7):844-7. <http://doi:10.1038/nm0798-844>.
- [30] Ueno H, Jones AM, Wilkinson KH, Jass JR, Talbot IC. Histological categorisation of fibrotic cancer stroma in advanced rectal cancer. *Gut*. 2004 Apr 1;53(4):581-6. <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2003.028365>
- [31] Cheng E, Caan BJ, Chen WY, Irwin ML, Prado CM, Feliciano EM. Adipose tissue radiodensity and mortality among patients with nonmetastatic breast cancer. *Clinical Nutrition*. 2022 Dec 1;41(12):2607-13. <https://doi:10.1016/j.clnu.2022.09.016>
- [32] Ebadi M, Dunichand-Hoedl AR, Rider E, Kneteman NM, Shapiro J, Bigam D, Dajani K, Mazurak VC, Baracos VE, Montano-Loza AJ. Higher subcutaneous adipose tissue radiodensity is associated with increased mortality in patients with cirrhosis. *JHEP Reports*. 2022 Jul 1;4(7):100495. <https://doi:10.1016/j.jhepr.2022.100495>
- [33] Incio J, Liu H, Suboj P, Chin SM, Chen IX, Pinter M, Ng MR, Nia HT, Grahovac J, Kao S, Babykutty S. Obesity-induced inflammation and desmoplasia promote pancreatic cancer progression and resistance to chemotherapy. *Cancer discovery*. 2016 Aug;6(8):852-69. <https://doi:10.1158/2159-8290.CD-15-1177>

- [34] Okumura T, Ohuchida K, Sada M, Abe T, Endo S, Koikawa K, Iwamoto C, Miura D, Mizuuchi Y, Moriyama T, Nakata K. Extra-pancreatic invasion induces lipolytic and fibrotic changes in the adipose microenvironment, with released fatty acids enhancing the invasiveness of pancreatic cancer cells. *Oncotarget*. 2017 Mar 3;8(11):18280. [https://doi: 10.18632/oncotarget.15430](https://doi.org/10.18632/oncotarget.15430)
- [35] Okumura T, Ohuchida K, Kibe S, Iwamoto C, Ando Y, Takesue S, Nakayama H, Abe T, Endo S, Koikawa K, Sada M. Adipose tissue-derived stromal cells are sources of cancer-associated fibroblasts and enhance tumor progression by dense collagen matrix. *International journal of cancer*. 2019 Mar 15;144(6):1401-13. [https://doi: 10.1002/ijc.31775](https://doi.org/10.1002/ijc.31775)
- [36] Singh N, Baby D, Rajguru JP, Patil PB, Thakkannavar SS, Pujari VB. Inflammation and cancer. *Annals of African Medicine*. 2019 Jul;18(3):121. [https://doi: 10.4103/aam.aam\\_56\\_18](https://doi.org/10.4103/aam.aam_56_18)
- [37] Yoon YS, Kwon AR, Lee YK, Oh SW. Circulating adipokines and risk of obesity related cancers: A systematic review and meta-analysis. *Obesity Research & Clinical Practice*. 2019 Jul 1;13(4):329-39. [https://doi:10.1016/j.orcp.2019.03.006](https://doi.org/10.1016/j.orcp.2019.03.006)
- [38] Shyshkin MA, Khrystenko TO. Epithelial-mesenchymal transition and stem cells in colorectal cancer progression. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020 Oct 30;10(10):201-11. [https://doi:10.12775/JEHS.2020.10.10.018](https://doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.10.018)
- [39] Ashizawa N, Furuya S, Katsutoshi S, Sudo M, Akaike H, Hosomura N, Kawaguchi Y, Amemiya H, Kawaida H, Inoue S, Kono H. Clinical significance of dynamic neutrophil-lymphocyte ratio changes in patients with colorectal cancer. *Anticancer Research*. 2020 Apr 1;40(4):2311-7. [https://doi:10.21873/anticancer.14197](https://doi.org/10.21873/anticancer.14197)
- [40] Yatabe S, Eto K, Haruki K, Shiba H, Kosuge M, Ohkuma M, Ito D, Takeda Y, Sugano H, Sasaki S, Yanaga K. Signification of Systemic Immune-Inflammation Index for prediction of prognosis after resecting in patients with colorectal cancer. *International Journal of Colorectal Disease*. 2020 Aug;35(8):1549-55. [https://doi:10.1007/s00384-020-03615-w](https://doi.org/10.1007/s00384-020-03615-w)

- [41] Zager Y, Hoffman A, Dreznik Y, Jacoby H, Cordoba M, Horesh N, Nevler A, Gutman M, Berger Y. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: the prognostic impact of baseline neutrophil-lymphocyte, platelet-lymphocyte and lymphocyte-monocyte ratios. *Surgical Oncology*. 2020 Dec 1;35:321-7. <https://doi:10.1016/j.suronc.2020.09.002>
- [42] Anyene I, Caan B, Williams GR, Popuri K, Lenchik L, Giri S, Chow V, Beg MF, Cespedes Feliciano EM. Body composition from single versus multi-slice abdominal computed tomography: Concordance and associations with colorectal cancer survival. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2022. [https://doi: 10.1002/jcsm.13080](https://doi:10.1002/jcsm.13080)



## 7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante de todos os aspectos anteriormente mencionados, a partir de uma amostra de pacientes cirúrgicos com CCR, então, foram conduzidos dois estudos com propósitos distintos, porém convergentes na avaliação da associação entre a radiodensidade do tecido adiposo subcutâneo e visceral e outras variáveis, com o intuito de observar os desfechos resultantes.

No primeiro estudo, que teve como objetivo avaliar o poder preditivo da adiposidade no tratamento antineoplásico e na sobrevida de pacientes cirúrgicos com CCR, os resultados mostraram que menor SAT<sub>d</sub> (maior teor de gordura subcutânea) no momento do diagnóstico foi um fator de proteção para SG em pacientes submetidos a quimioterapia adjuvante ou quimioterapia adjuvante combinada com radioterapia. Por outro lado, SAT<sub>d</sub> elevado (menor teor de gordura subcutânea) não apresentou fator protetor para nenhum tipo de terapia antineoplásica.

No segundo estudo, que buscou examinar a associação entre características histopatológicas e adiposidade em pacientes com CCR e avaliar sua predição na sobrevida, achados sugeriram que o aumento da gordura visceral é um fator predisponente significativo para o desenvolvimento de desmoplasia que, por sua vez, piora o prognóstico. Além disso, níveis mais altos de desmoplasia, RNL e IRIS, foram significativamente associados a taxas de sobrevida reduzidas em um período de cinco anos.

Desta forma, é possível destacar a importância de se avaliar o perfil de distribuição de gordura corporal em paciente com CCR. A obtenção dos resultados permitiu reafirmar acerca da importância de se compreender os mecanismos envolvidos no CCR, bem como considerar a relevância dos fatores que possivelmente impulsionam a resposta inflamatória sistêmica. Além disso, a avaliação do microambiente tumoral, bem como de sua possível associação com a distribuição de gordura corporal em pacientes com CCR, acarretaria fomento para um melhor direcionamento na terapêutica a ser implementada.

Assim, levando-se em consideração a alteração do conteúdo de massa gorda no câncer, bem como seu respectivo papel no prognóstico de sobrevida do paciente com câncer, torna-se imprescindível o uso de métodos de avaliação composição corporal para melhor elucidação dos desfechos clínicos e prognóstico.

## REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

AGGARWAL, Bharat B.; GEHLOT, Prashasnika. Inflammation and cancer: how friendly is the relationship for cancer patients?. **Current opinion in pharmacology**, v. 9, n. 4, p. 351-369, 2009.

AHECHU, Patricia *et al.* NLRP3 inflammasome: a possible link between obesity-associated low-grade chronic inflammation and colorectal cancer development. **Frontiers in immunology**, v. 9, p. 1-14, 2018.

AKIMOTO, Naohiko *et al.* Rising incidence of early-onset colorectal cancer—A call to action. **Nature Reviews Clinical Oncology**, v. 18, n. 4, p. 230-243, 2021.

ALLEMANI, Claudia *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). **The Lancet**, v. 385, n. 9972, p. 977-1010, 2015.

ARNOLD, Melina *et al.* Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. **Gut**, v. 66, n. 4, p. 683-691, 2017.

ASHIZAWA, Naoki *et al.* Clinical significance of dynamic neutrophil-lymphocyte ratio changes in patients with colorectal cancer. **Anticancer research**, v. 40, n. 4, p. 2311-2317, 2020.

AVGERINOS, Konstantinos I. *et al.* Obesity and cancer risk: Emerging biological mechanisms and perspectives. **Metabolism**, v. 92, p. 121-135, 2019.

BAI, Ziyi *et al.* Tumor-infiltrating lymphocytes in colorectal cancer: the fundamental indication and application on immunotherapy. **Frontiers in Immunology**, v. 12, p. 5926, 2022.

BATTINENI, Gopi *et al.* Impact of obesity-induced inflammation on cardiovascular diseases (CVD). **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 9, p. 4798, 2021.

BIANCHINI, Franca; KAAKS, Rudolf; VAINIO, Harri. Overweight, obesity, and cancer risk. **The lancet oncology**, v. 3, n. 9, p. 565-574, 2002.

BLACK, Douglas *et al.* Prognostic value of computed tomography: measured parameters of body composition in primary operable gastrointestinal cancers. **Annals of surgical oncology**, v. 24, p. 2241-2251, 2017.

BOSELLO, Ottavio; VANZO, Angiola. Obesity paradox and aging. **Eating and Weight Disorders-Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity**, v. 26, n. 1, p. 27-35, 2021.

BRAY, Freddie *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**, Hoboken, v. 68, n. 6, p. 394-424, 2018.

BRAY, Freddie *et al.* The ever-increasing importance of cancer as a leading cause of premature death worldwide. **Cancer**, v. 127, n. 16, p. 2864-2866, 2021.

BROWN, Justin C.; MCTIERNAN, Anne. Obesity and Cancer—It's Causal and... Reversible?. **Obesity (Silver Spring, Md.)**, v. 28, n. 9, p. 1575, 2020.

BRUUN, Jens M. *et al.* Monocyte chemoattractant protein-1 release is higher in visceral than subcutaneous human adipose tissue (AT): implication of macrophages resident in the AT. **The Journal of clinical endocrinology & metabolism**, v. 90, n. 4, p. 2282-2289, 2005.

CARVALHO, Ana Lúcia Miranda de *et al.* Low skeletal muscle radiodensity is the best predictor for short-term major surgical complications in gastrointestinal surgical cancer: A cohort study. **Plos one**, v. 16, n. 2, p. e0247322, 2021.

CESPEDES FELICIANO, Elizabeth M.; KROENKE, Candyce H.; CAAN, Bette J. The obesity paradox in cancer: how important is muscle?. **Annual review of nutrition**, v. 38, p. 357-379, 2018.

CHEN, Kabytto *et al.* Pathological features and prognostication in colorectal cancer. **Current Oncology**, v. 28, n. 6, p. 5356-5383, 2021.

CHENG, En *et al.* Adiposity and cancer survival: A systematic review and meta-analysis. **Cancer Causes & Control**, v. 33, n. 10, p. 1219-1246, 2022.

CHUNG, Eric *et al.* Changes in body composition during adjuvant FOLFOX chemotherapy and overall survival in non-metastatic colon cancer. **Cancers**, v. 12, n. 1, p. 60, 2019.

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

DA CUNHA JÚNIOR, Ademar Dantas *et al.* Adipose tissue radiodensity: A new prognostic biomarker in people with multiple myeloma. **Nutrition**, v. 86, p. 111141, 2021.

DAI, Zhe; XU, Yan-Cheng; NIU, Li. Obesity and colorectal cancer risk: a meta-analysis of cohort studies. **World journal of gastroenterology: WJG**, v. 13, n. 31, p. 4199-4206, 2007.

DELMONICO, Matthew J. *et al.* Longitudinal study of muscle strength, quality, and adipose tissue infiltration. **The American journal of clinical nutrition**, v. 90, n. 6, p. 1579-1585, 2009.

DONG, Yunlong *et al.* Abdominal obesity and colorectal cancer risk: systematic review and meta-analysis of prospective studies. **Bioscience reports**, v. 37, n. 6, 2017.

DOYLE, Suzanne L. *et al.* Establishing computed tomography-defined visceral fat area thresholds for use in obesity-related cancer research. **Nutrition Research**, v. 33, n. 3, p. 171-179, 2013.

EL-SHAMI, Khaled *et al.* American Cancer Society colorectal cancer survivorship care guidelines. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 65, n. 6, p. 427-455, 2015.

FALLONE, Frederique *et al.* Breast cancer, obesity and adipose tissue: a high-risk combination. **Medicine Sciences: M/S**, v. 34, n. 12, p. 1079-1086, 2018.

FLEMING, Christina A. *et al.* Body composition, inflammation, and 5-year outcomes in colon cancer. **JAMA Network Open**, v. 4, n. 8, p. e2115274-e2115274, 2021.

FLETCHER, Christopher DM. Diagnostic histopathology of tumors: 2-volume set with CD-ROMs. **Elsevier Health Sciences**, 2007.

FRIEDMAN, Elliot; SHOREY, Carrie. Inflammation in multimorbidity and disability: An integrative review. **Health Psychology**, v. 38, n. 9, p. 791-801, 2019.

GALLO, Marco *et al.* Expected and paradoxical effects of obesity on cancer treatment response. **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**, p. 1-22, 2020.

GOODPASTER, Bret H. *et al.* Attenuation of skeletal muscle and strength in the elderly: The Health ABC Study. **Journal of applied physiology**, v. 90, n. 6, p. 2157-2165, 2001.

HEYMSFIELD, Steven B. *et al.* Human body composition: advances in models and methods. Annual review of nutrition, v. 17, n. 1, p. 527-558, 1997.

HEYMSFIELD, Steven B. *et al.* Skeletal muscle mass and quality: evolution of modern measurement concepts in the context of sarcopenia. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 74, n. 4, p. 355-366, 2015.

HOSMER, D. W.; LEMESHOW, S. Applied Logistic Regression 2nd edn John Wiley & Sons. Inc.: New York, NY, USA, p. 160-164, 2000.

HOWLADER, N. *et al.* American Cancer Society Cancer Facts & Figures 2018. **Atlanta: American Cancer Society**, 2018.

HUANG, Hou-Chun *et al.* Aldolase triggers metabolic reprogramming in colorectal cancer in hypoxia and stiff desmoplastic microenvironments. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 190, p. 110969, 2020.

INSTITUTO NACIONAL DE CANCER. **Estimativa 2023 - Incidência de câncer no Brasil** / Instituto Nacional de Câncer. 2022.

JAKUBOWSKA, Katarzyna *et al.* Diagnostic value of inflammatory cell infiltrates, tumor stroma percentage and disease-free survival in patients with colorectal cancer. **Oncology Letters**, v. 14, n. 3, p. 3869-3877, 2017.

KLASSEN, Pamela *et al.* Computed-Tomography Body Composition Analysis Complements Pre-Operative Nutrition Screening in Colorectal Cancer Patients on an Enhanced Recovery after Surgery Pathway. **Nutrients**, v. 12, n. 12, p. 1-12, 2020.

KONCINA, Eric *et al.* Prognostic and predictive molecular biomarkers for colorectal cancer: updates and challenges. **Cancers**, v. 12, n. 2, p. 319, 2020.

KONONEN, Juha *et al.* Tissue microarrays for high-throughput molecular profiling of tumor specimens. **Nature medicine**, v. 4, n. 7, p. 844-847, 1998.

LI, Xiao-Ting *et al.* Visceral and subcutaneous fat as new independent predictive factors of survival in locally advanced gastric carcinoma patients treated with neo-adjuvant chemotherapy. **Journal of cancer research and clinical oncology**, v. 141, p. 1237-1247, 2015.

LIU, Qi *et al.* Perineural invasion-associated biomarkers for tumor development. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 155, p. 113691, 2022.

MA, Yanlei *et al.* Obesity and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies. **PloS one**, v. 8, n. 1, p. 1-16, 2013.

MALIETZIS, George *et al.* Low muscularity and myosteatosis is related to the host systemic inflammatory response in patients undergoing surgery for colorectal cancer. **Annals of surgery**, v. 263, n. 2, p. 320-325, 2016.

MÁRMOL, Inés *et al.* Colorectal carcinoma: a general overview and future perspectives in colorectal cancer. **International journal of molecular sciences**, v. 18, n. 1, p. 197, 2017.

MARTIN, Lisa *et al.* Assessment of computed tomography (CT)-defined muscle and adipose tissue features in relation to short-term outcomes after elective surgery for colorectal cancer: a multicenter approach. **Annals of surgical oncology**, v. 25, p. 2669-2680, 2018.

MARTIN, Lisa *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, 2013.

MCGUIRE, Shelley. World cancer report 2014. Geneva, Switzerland: World Health Organization, international agency for research on cancer, WHO Press, 2015. **Advances in nutrition**, v. 7, n. 2, p. 418-419, 2016.

MIERKE, Claudia Tanja. The fundamental role of mechanical properties in the progression of cancer disease and inflammation. **Reports on Progress in Physics**, v. 77, n. 7, p.1-35, 2014.

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, 1998.

MOCHIZUKI, Satsuki *et al.* Expression and function of a disintegrin and metalloproteinases in cancer-associated fibroblasts of colorectal cancer. **Digestion**, v. 101, n. 1, p. 18-24, 2020.

MOGHADDAM, Alireza Ansary; WOODWARD, Mark; HUXLEY, Rachel. Obesity and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of 31 studies with 70,000 events. **Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers**, v. 16, n. 12, p. 2533-2547, 2007.

MOURTZAKIS, Marina *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, 2008.

NETEA, Mihai G. *et al.* A guiding map for inflammation. **Nature immunology**, v. 18, n. 8, p. 826-831, 2017.

OUCHI, Noriyuki *et al.* Adipokines in inflammation and metabolic disease. **Nature reviews immunology**, v. 11, n. 2, p. 85-97, 2011.

PARK, James H. *et al.* Evaluation of a Tumor Microenvironment–Based Prognostic Score in Primary Operable Colorectal Cancer The Tumor Microenvironment and Survival in Colorectal Cancer. **Clinical Cancer Research**, v. 21, n. 4, p. 882-888, 2015.

PĂTRAȘCU, Ștefan *et al.* The histopathological features and their prognostic impact in the postoperative follow-up of colorectal cancer patients. **Romanian Journal of Morphology and Embryology**, v. 63, n. 3, p. 555-561, 2022.

PRADO, Carla MM; HEYMSFIELD, Steven B. Lean tissue imaging: a new era for nutritional assessment and intervention. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 38, n. 8, p. 940-953, 2014.

QI, Qi *et al.* A novel systemic inflammation response index (SIRI) for predicting the survival of patients with pancreatic cancer after chemotherapy. **Cancer**, v. 122, n. 14, p. 2158-2167, 2016.

QUIRKE, Philip *et al.* The future of the TNM staging system in colorectal cancer: time for a debate?. **The lancet oncology**, v. 8, n. 7, p. 651-657, 2007.

REINDERS, Ilse *et al.* Muscle quality and myosteatorsis: novel associations with mortality risk: the Age, Gene/Environment Susceptibility (AGES)-Reykjavik Study. **American journal of epidemiology**, v. 183, n. 1, p. 53-60, 2016.



SAMARAS, Katherine *et al.* Subcutaneous and visceral adipose tissue gene expression of serum adipokines that predict type 2 diabetes. **Obesity**, v. 18, n. 5, p. 884-889, 2010.

SHEN, Wei *et al.* Total body skeletal muscle and adipose tissue volumes: estimation from a single abdominal cross-sectional image. **Journal of applied physiology**, v. 97, n. 6, p. 2333-2338, 2004.

SHU, Jie *et al.* BTBD7 downregulates E-cadherin and promotes epithelial-mesenchymal transition in lung cancer. **BioMed Research International**, v. 2019, 2019.

SHYSHKIN, M. A.; KHRYSTENKO, T. O. Epithelial-mesenchymal transition and stem cells in colorectal cancer progression. **Journal of Education, Health and Sport**, v. 10, n. 10, p. 201-211, 2020.

SINGH, Nitin *et al.* Inflammation and cancer. **Annals of African medicine**, v. 18, n. 3, p. 121-126, 2019.

SLAWINSKI, C. G. V. *et al.* Obesity and cancer treatment outcomes: interpreting the complex evidence. **Clinical Oncology**, v. 32, n. 9, p. 591-608, 2020.

SMITH, Robert A. *et al.* Cancer screening in the United States, 2019: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 69, n. 3, p. 184-210, 2019.

SUAREZ-CARMONA, Meggy *et al.* EMT and inflammation: inseparable actors of cancer progression. **Molecular oncology**, v. 11, n. 7, p. 805-823, 2017.

SUNG, Hyuna *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, 2021.

TODORIC, Jelena; ANTONUCCI, Laura; KARIN, Michael. Targeting inflammation in cancer prevention and therapy. **Cancer Prevention Research**, v. 9, n. 12, p. 895-905, 2016.

UENO, H. *et al.* Histological categorisation of fibrotic cancer stroma in advanced rectal cancer. **Gut**, v. 53, n. 4, p. 581-586, 2004.

VISSER, Marjolein *et al.* Muscle mass, muscle strength, and muscle fat infiltration as predictors of incident mobility limitations in well-functioning older persons. **The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 60, n. 3, p. 324-333, 2005.

WANG, Kepeng; KARIN, Michael. Tumor-elicited inflammation and colorectal cancer. **Advances in cancer research**, v. 128, p. 173-196, 2015.

YATABE, Saori *et al.* Signification of Systemic Immune-Inflammation Index for prediction of prognosis after resecting in patients with colorectal cancer. **International journal of colorectal disease**, v. 35, n. 8, p. 1549-1555, 2020.

YOON, Yeong Sook *et al.* Circulating adipokines and risk of obesity related cancers: A systematic review and meta-analysis. **Obesity research & clinical practice**, v. 13, n. 4, p. 329-339, 2019.

ZAGER, Yaniv *et al.* Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: the prognostic impact of baseline neutrophil-lymphocyte, platelet-lymphocyte and lymphocyte-monocyte ratios. **Surgical Oncology**, v. 35, p. 321-327, 2020.

ZELTZ, Cédric *et al.* Cancer-associated fibroblasts in desmoplastic tumors: emerging role of integrins. In: **Seminars in cancer biology**. Academic Press, 2020. p. 166-181.

ZIPPI, Maddalena *et al.* Desmoplasia influenced recurrence of disease and mortality in stage III colorectal cancer within five years after surgery and adjuvant therapy. **Saudi Journal of Gastroenterology: Official Journal of the Saudi Gastroenterology Association**, v. 23, n. 1, p. 39, 2017.

## **APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

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

Você está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa porque foi atendido (a) ou está sendo atendido (a) nesta instituição e teve diagnóstico ou suspeita de um tipo de câncer chamado de câncer colorretal. Para que você possa decidir se quer participar ou não, precisa conhecer os benefícios, os riscos e as consequências pela sua participação.

Este documento é chamado de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e tem esse nome porque você só deve aceitar participar desta pesquisa depois de ter lido e entendido este documento. Leia as informações com atenção e converse com o pesquisador responsável e com a equipe da pesquisa sobre quaisquer dúvidas que você tenha. Caso haja alguma palavra ou frase que você não entenda, converse com a pessoa responsável por obter este consentimento para mais esclarecimentos. Converse com os seus familiares, amigos e com a equipe médica para melhor compreensão. Se você tiver dúvidas depois de ler estas informações, entre em contato com o pesquisador responsável.

Após receber todas as informações, e todas as dúvidas forem esclarecidas, você poderá fornecer seu consentimento por escrito, caso queira participar.

#### **PROPÓSITO DA PESQUISA**

Avaliar a associação entre a classificação do estado nutricional, perfil lipídico do tumor, alterações moleculares, progressão tumoral e sobrevida em pacientes com câncer colorretal.

#### **PROCEDIMENTOS DA PESQUISA**

Para realizar o diagnóstico de câncer, um fragmento do tumor é retirado por cirurgia ou biópsia. Este procedimento é necessário para um diagnóstico correto e para a escolha de um tratamento adequado. Na ocasião desse procedimento, e só após a sua autorização, uma amostra do seu tumor podem ter sido armazenados no Banco Nacional de Tumor (BNT) e no Departamento de Patologia do INCA para diagnóstico e pesquisas futuras.

Se você concordar, os pesquisadores responsáveis por esta pesquisa consultarão seus dados clínicos que se encontram no seu prontuário. Os pesquisadores poderão utilizar também parte do material que foi armazenado no BNT e no Departamento de Patologia do INCA assim como parte do material restante armazenado nos laboratórios especializados que auxiliaram no diagnóstico da sua doença (isto é, lâminas, blocos de parafina, material congelado, etc.). Estes materiais serão utilizados para realizar exames laboratoriais complementares visando avaliar se o perfil de lipídios do tumor e marcadores moleculares têm influência na progressão da doença e, na sobrevida de pacientes com câncer colorretal.

### **BENEFÍCIOS**

Você não será remunerado por sua participação e esta pesquisa poderá não oferecer benefícios diretos a você. Se você concordar com o uso de suas informações e/ou do material do modo descrito acima, é necessário esclarecer que você não terá quaisquer benefícios ou direitos financeiros sobre eventuais resultados decorrentes desta pesquisa.

O benefício principal da sua participação é possibilitar que no futuro, com os resultados alcançados com esta pesquisa, o diagnóstico e o tratamento para esse tipo de câncer beneficiem outros pacientes.

### **RISCOS**

Não existem riscos físicos adicionais a você pela sua participação nesta pesquisa. É importante que você entenda que nenhum procedimento médico adicional será realizado e nenhuma nova amostra de sangue ou de tumor, será coletada. Apenas será analisada uma parte de seu tumor armazenado que foi coletado no momento do diagnóstico ou da cirurgia, assim como os dados do seu prontuário.

### **CUSTOS**

Se você concordar com o uso da parte de seu tumor armazenado e/ou das informações do seu prontuário como descrito acima, você não terá quaisquer custos ou despesas (gastos) pela sua participação nessa pesquisa. Você não pagará por qualquer procedimento, medicação em estudo ou teste exigido como parte desta pesquisa.

## **CONFIDENCIALIDADE**

Se você optar por participar desta pesquisa, as informações sobre a sua saúde e seus dados pessoais serão mantidas de maneira confidencial e sigilosa. Seus dados somente serão utilizados depois de anonimizados (ou seja, sem sua identificação). Apenas os pesquisadores autorizados terão acesso aos dados individuais, resultados de exames e testes bem como às informações do seu registro médico. Mesmo que estes dados sejam utilizados para propósitos de divulgação e/ou publicação científica, sua identidade permanecerá em segredo.

## **TRATAMENTO MÉDICO**

Seu tratamento e acompanhamento médico independem de sua participação nesta pesquisa.

## **BASES DA PARTICIPAÇÃO**

A sua participação é voluntária e a recusa em autorizar a sua participação não acarretará quaisquer penalidades ou perda de benefícios aos quais você tem direito, ou mudança no seu tratamento e acompanhamento médico nesta instituição. Você poderá retirar seu consentimento a qualquer momento sem qualquer prejuízo. Em caso de você decidir interromper sua participação na pesquisa, a equipe de pesquisadores deve ser comunicada e o uso das amostras para os exames relativos à pesquisa será imediatamente interrompida.

## **ACESSO AO RESULTADOS DE EXAMES**

Você pode ter acesso a qualquer resultado relacionado à esta pesquisa. Estes resultados serão enviados ao seu médico e ele os discutirá com você. Se você tiver interesse, você poderá receber uma cópia dos mesmos.

## **GARANTIA DE ESCLARECIMENTOS**

A pessoa responsável pela obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido lhe explicou claramente o conteúdo destas informações e se colocou à disposição para responder às suas perguntas sempre que tiver novas dúvidas. Você terá garantia de acesso, em qualquer etapa da pesquisa, sobre qualquer esclarecimento de eventuais dúvidas e inclusive para tomar conhecimento dos resultados desta pesquisa. Neste caso, por favor, ligue para Leonardo Borges Murad, no telefone (021) 3207-1188, no horário de 08h às 18h. Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do INCA, que está formado por profissionais de diferentes áreas, que revisam os projetos de pesquisa que envolvem seres

humanos, para garantir os direitos, a segurança e o bem-estar de todos as pessoas que se voluntariam a participar destes. Se tiver perguntas sobre seus direitos como participante de pesquisa, você pode entrar em contato com o CEP do INCA na Rua do Resende N°128, Sala 203, de segunda a sexta de 9:00 a 17:00 horas, nos telefones (21) 3207-4550 ou 3207-4556, ou também pelo e-mail: [cep@inca.gov.br](mailto:cep@inca.gov.br).

Este termo está sendo elaborado em duas vias, sendo que uma via ficará com você e outra será arquivada com os pesquisadores responsáveis.

## CONSENTIMENTO

Li as informações acima e entendi o propósito da solicitação de permissão para o uso das informações contidas no meu registro médico e de parte de meu tumor e/ou meu sangue obtidos durante o atendimento nesse hospital. Tive a oportunidade de fazer perguntas e todas foram respondidas.

Ficaram claros para mim quais são procedimentos a serem realizados, riscos e a garantia de esclarecimentos permanentes.

Ficou claro também que a minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso aos dados e de esclarecer minhas dúvidas a qualquer tempo.

Entendo que meu nome não será publicado e toda tentativa será feita para assegurar o meu anonimato.

Concordo voluntariamente em participar desta pesquisa e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidade ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido.

Eu, por intermédio deste, dou livremente meu consentimento para participar nesta pesquisa.

Nome e Assinatura do participante	/ / Data
Nome e Assinatura do Responsável Legal/Testemunha Imparcial (quando pertinente)	/ / Data

Eu, abaixo assinado, expliquei completamente os detalhes relevantes desta pesquisa ao paciente indicado acima e/ou pessoa autorizada para consentir pelo mesmo. Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente para a participação desta pesquisa.

Nome e Assinatura do Responsável pela obtenção do Termo	/ / Data
---------------------------------------------------------	-------------

**APÊNDICE B – FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS****INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER – 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 <sup>2</sup> )	
	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? \_\_\_\_\_

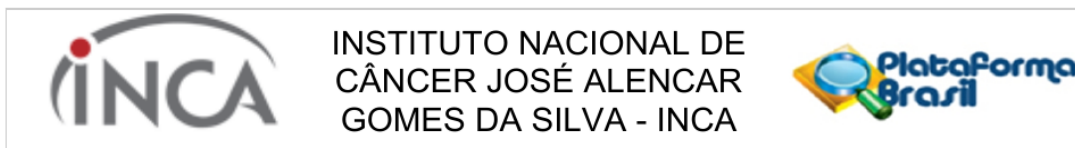
(192) Sem uso de hipoglicemiantes

(201) Uso de hipoglicemiante oral + insulina

<b>Indicadores</b>	<b>Ao diagnóstico</b>
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 A – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA / ACRÉSCIMO ANÁLISES MOLECULARES



### 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).

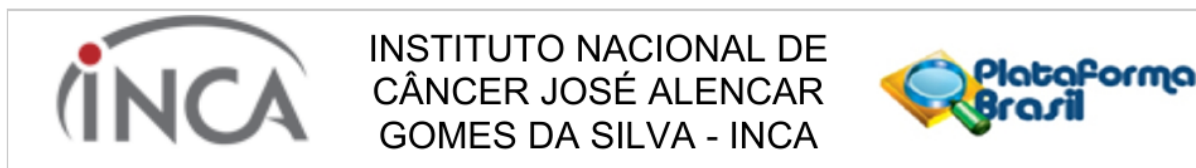
#### Objetivo da Pesquisa:

- 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



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_lipidios.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_Orçamento_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 SCHILITZH
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



## 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 lipídica. Como ramo da metabolômica, a lipídica 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 as 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 prévio<sup>34</sup> 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
<b>Total em R\$</b>		<b>R\$ 19.250,00</b>

#### 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.
- 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.
- Loupakis F, Cremolini C, Masi G, Lonardi S, Zagone V, Salvatore A and Falcone A: Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 371: 1609-1618, 2014
- Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva – Rio de Janeiro: INCA, 2015.
- 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.
- Scharlau D, Borowicki A, Habermann N, Hofmann T, Klenow S, Miene C, Munjal U, Stein K, Gleis 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.
- Macfarlane GT, Macfarlane S. Bacteria, colonic fermentation, and gastrointestinal health. J AOAC Int. 2012;95:50-60.
- 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.
- TISDALE, MJ. Cancer cachexia. Curr Opin Gastroenterol. Mar;26(2):146-51, 2010.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Passardi A, et al. Inflammatory indexes as predictors of prognosis and bevacizumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. Oncotarget. 2016;7:33210-33219.
- 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.
- S. Basiouni, et al., Polyunsaturated fatty acid supplements modulate mast cell membrane microdomain composition, Cell. Immunol 275 (1-2) (2012) 42-46.
- Agnoli C, Griotti 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.
- Lands B. Consequences of essential fatty acids. Nutrients. 2012;4:1338-57.
- Wüstner D. Fluorescent sterols as tools in membrane biophysics and cell biology. Chem Phys Lipids. 2007;146:1-25.
- Seyfried TN, Flores R, Poff AM, D'Agostino DP. Cancer as a metabolic disease: implications for novel therapeutics. Carcinogenesis 2014;35:515-27.
- Swinen JV, Brusselmanns K, Verhoeven G. Increased lipogenesis in cancer cells: new players, novel targets. Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care 2006;9:358-65.
- Chiang AC, Massagué J. Molecular basis of metastasis. N Engl J Med. 2008;359:2814-23.
- Hunter KW, Crawford NP, Alsarraj J. Mechanisms of metastasis. Breast Cancer Res. 2008;10:1-10.
- Zhang F, Du G. Dysregulated lipid metabolism in cancer. World J Biol Chem 2012;3:167-74.
- 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.
- 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.
- Laterza OF, Modur VR, Crimmins DL, et al. Identification of novel brain biomarkers. Clin Chem. 2006;52:1713-21.
- 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.
- Donato P, Cacciola F, Beccaria M, Dugo P, Mondello L. Lipidomics. In 'Comprehensive Analytical Chemistry', Ed Picó Y. Advanced mass spectrometry for food safety and quality. Oxford: Elsevier Press; 2015. pp. 395-439.
- Li M, Yang L, Bai Y, et al. Analytical methods in lipidomics and their applications. Anal Chem. 2014;86:161-75.
- 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. World 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_anonizacao.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 íntegra 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.



INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA – INCA

### CARTA DE EMENDA AO CEP-INCA

Ao Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer (CEP-INCA)

**Tipo de alteração:** Emenda

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

**Responsável pelo projeto:** Leonardo Borges Murad

**CAAE:** 00994818.4.0000.5274

Venho por meio deste apresentar esta Carta de Emenda solicitando a inserção dos seguintes itens:

- 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)

Rio de Janeiro, 06 de fevereiro de 2020.

Leonardo Borges Murad

Pesquisador Responsável

12857236-9 / IFP-RJ

## ANEXO B – ARTIGO PUBLICADO EM PERIÓDICO COMO COAUTOR DURANTE O CURSO DE DOUTORADO

*Clinical Research*




### Preoperative Fasting Abbreviation with Whey Protein Reduces the Occurrence of Postoperative Complications in Patients With Head and Neck Cancer: A Randomized Clinical Trial

Captura Retangular

Nutrition in Clinical Practice  
Volume 0 Number 0  
December 2020 1–8  
© 2020 American Society for  
Parenteral and Enteral Nutrition  
DOI: 10.1002/necp.10624  
wileyonlinelibrary.com

WILEY

**Celina Soares de Carvalho, MSc<sup>1</sup>; Thiago Huaytalla Silva, RD<sup>2</sup>;  
Julio Cezar Sillos André, MSc<sup>1</sup>; Larissa Alves Soares de Barros, UG<sup>2</sup>;  
Aline Alves Ferreira, PhD<sup>2</sup>; Leonardo Borges Murad, PhD<sup>1</sup>   
and Wilza Arantes Ferreira Peres, PhD<sup>2</sup>**

**Background:** Surgery has become the treatment of choice for head and neck cancer (HNC) in most cases. Preoperative fasting abbreviation and nutrition screening have been suggested to reduce the occurrence of postoperative complications. This study aimed to evaluate the addition of whey protein in the preoperative fasting abbreviation and to analyze the association of nutrition status on postoperative complications in patients with HNC. **Methods:** A randomized, single-blind clinical trial was performed. Patients recruited from March to November 2018 at a national cancer reference center in Brazil were divided into 2 groups: intervention group (clear fluids with carbohydrate plus whey protein [CHO-P]) and control group (clear fluids with carbohydrate only [CHO]). All patients were evaluated by the Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) and body mass index. Logistic regression analyses were performed to assess associations between the studied variables, generating odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs). **Results:** A total of 49 patients met the eligibility criteria and enrolled in the study. A PG-SGA score of 4–8, indicating moderate malnutrition (OR, 10.91; 95% CI, 1.05–112.91), was an independent factor that increased the risk of postoperative complication, whereas the CHO-P group (OR, 0.04; 95% CI, 0.01–0.26) was found to be an independent factor in reducing such risk. **Conclusion:** The addition of whey protein to clear fluids (CHO-P group) was associated with a reduced risk of postoperative complications compared with the CHO group. Furthermore, moderate malnourishment was associated with an increased risk of postoperative complications for patients with HNC. (*Nutr Clin Pract.* 2020;0:1–8)

#### Keywords

enhanced recovery after surgery; head and neck cancer; malnutrition; nutrition assessment; nutrition screening; postoperative complications; whey protein



## ANEXO C – ARTIGO PUBLICADO EM PERIÓDICO COMO COAUTOR DURANTE O CURSO DE DOUTORADO

Clinical Nutrition ESPEN xxx (xxxx) 1–7



Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Nutrition ESPEN

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/clinesp](http://www.elsevier.com/locate/clinesp)



Original article

### Prediction of survival of preoperative colorectal patients: A new tool to assess the interaction of nutritional status and inflammation

Thiago Huaytalla Silva <sup>a, \*</sup>, Julio Cezar Sillos André <sup>a, b</sup>, Arthur Orlando Correa Schilithz <sup>b</sup>, Leonardo Borges Murad <sup>b</sup>, Wilza Arantes Ferreira Peres <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Federal University of Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

<sup>b</sup> National Cancer Institute (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

#### ARTICLE INFO

*Article history:*  
Received 16 November 2022  
Accepted 30 May 2023

*Keywords:*  
Colorectal cancer  
Nutritional status  
Body mass index  
Weight loss  
Prognosis

#### ABSTRACT

*Background:* Colorectal cancer (CRC) is responsible for the second leading cause of cancer death worldwide. Thus, the aim of this study was to investigate the application of a new nutritional status and inflammatory tool to predict overall survival (OS) in patients with CRC in the preoperative period.

*Methods:* Retrospective cohort study with CRC patients of both sexes treated at a hospital unit, aged  $\geq 20$  years. Data were extracted between 2007 and 2015. Multivariate Cox's models were employed to predict OS utilizing a new grade classification system (body mass index vs. percentage weight loss - BMI/%WL), inflammatory markers and clinical data.

*Results:* We evaluated 361 patients. BMI/%WL grade 3–4 (HR: 2.01;  $p = 0.001$ ; 95% CI: 1.34–3.02) were independent predictors of poor OS. Moreover, BMI/%WL grade 3–4 + neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR)  $\geq 2.4$  (HR: 2.79;  $p = 0.001$ ; 95% CI: 1.54–5.03) increased the death risk in 5-years. However, low NLR ( $< 2.4$ ) altered the OS prognostic ability of the BMI/%WL (HR: 1.72;  $p = 0.099$ ; 95% CI: 0.90–3.28).

*Conclusion:* BMI/%WL was independent predictors of poor OS and the interaction with NLR produced an adjustment effect. These associated tools may be useful in the clinical management of preoperative patients with CRC.

© 20XX