



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

EMILENE MACIEL E MACIEL

**AVALIAÇÃO DOS BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS, IMUNOLÓGICOS E  
NUTRICIONAIS COMO PREDITORES DE RESPOSTA AO TRATAMENTO,  
PROGRESSÃO TUMORAL E SOBREVIDA GLOBAL EM PACIENTES COM  
CÂNCER COLORRETAL SUBMETIDOS À TERAPIA ANTINEOPLÁSICA  
ADJUVANTE**

Rio de Janeiro  
2024

EMILENE MACIEL E MACIEL

**AVALIAÇÃO DOS BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS, IMUNOLÓGICOS E NUTRICIONAIS COMO PREDITORES DE RESPOSTA AO TRATAMENTO, PROGRESSÃO TUMORAL E SOBREVIDA GLOBAL EM PACIENTES COM CÂNCER COLORRETAL SUBMETIDOS À TERAPIA ANTINEOPLÁSICA ADJUVANTE**

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

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

Rio de Janeiro  
2024

**AVALIAÇÃO DOS BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS, IMUNOLÓGICOS E NUTRICIONAIS COMO PREDITORES DE RESPOSTA AO TRATAMENTO, PROGRESSÃO TUMORAL E SOBREVIDA GLOBAL EM PACIENTES COM CÂNCER COLORRETAL SUBMETIDOS À TERAPIA ANTINEOPLÁSICA ADJUVANTE**

EMILENE MACIEL E MACIEL

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

Examinada por:

---

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

---

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

---

Dra. Nilian Carla Silva Souza (Titular externa)  
Instituto Nacional de Câncer

---

Dra. Eliane Lopes Rosado (Titular interna)  
Universidade Federal do Rio de Janeiro / Instituto de Nutrição Josué de Castro

---

Dra. Alessandra da Rocha Pinheiro Mulder (Titular externa)  
Universidade Estadual do Rio de Janeiro

Rio de Janeiro  
2024

## DEDICATÓRIA

*A Deus, por Sua infinita Misericórdia.*

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

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

## AGRADECIMENTOS

A Deus, porque dEle e por Ele e para Ele são todas as coisas, pelo dom da vida, por sua imensurável graça e misericórdia, por ter me sustentado ao longo dessa caminhada.

Aos meus pais, Emílio de Sousa Maciel e Rosilene Correa Maciel, pelo incentivo aos estudos, investindo e acreditando no meu potencial, cultivando os valores e legados inestimáveis de honestidade, humanidade e amor ao próximo.

À minha irmã, Zaíra Maciel e Maciel, pelo companheirismo, dedicação e amor. Servindo-me de alicerce e inspiração, com suas virtudes admiráveis pautadas na justiça e lealdade.

Aos meus estimados orientadores, Dra. Wilza Arantes Ferreira Peres e Dr. Leonardo Borges Murad, pela confiança depositada em mim, por serem pilares essenciais no meu desenvolvimento profissional. Sua orientação e apoio foram fundamentais para a concretização deste sonho.

Ao Arquivo Médico do INCA que oportunizou toda estrutura para a coleta de dados.

À UFRJ, uma instituição de excelência que me acolheu com tanto carinho e me proporcionou um ambiente enriquecedor durante esses dois anos.

Aos docentes do Programa de Pós-Graduação em Nutrição (PPGN), especialmente àqueles das disciplinas que cursei, pela valiosa contribuição na expansão do meu conhecimento.

Aos membros da banca examinadora, Dra. Nilian Carla Silva Souza, Dra. Eliane Lopes Rosado e Dra. Alessandra da Rocha Pinheiro, pelo gentil aceite do convite para participar da minha defesa e pela dedicação de tempo e expertise nesse momento tão importante da minha jornada profissional.

Aos amigos e colegas de mestrado, pela amizade constante e pelo apoio ao longo desta jornada acadêmica.

À aluna de iniciação científica, Beatriz Fernandes Ribeiro dos Santos, pelo seu comprometimento exemplar e inestimável contribuição à pesquisa.

Aos pacientes em vida e (*in memoriam*) que foram os protagonistas deste trabalho.

*“Consagre ao Senhor tudo o que você faz, e os  
seus planos serão bem-sucedidos.”  
Provérbios 16:3*

## RESUMO

Maciel, Emilene Maciel. Avaliação dos biomarcadores inflamatórios, imunológicos e nutricionais como preditores de resposta ao tratamento, progressão tumoral e sobrevida global em pacientes com câncer colorretal submetidos à terapia antineoplásica adjuvante. Rio de Janeiro, 2024. Dissertação (Mestrado em Nutrição Humana) - Instituto de Nutrição Josué de Castro, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2024.

O câncer colorretal (CCR) é uma neoplasia de alta prevalência e mortalidade, cujo diagnóstico precoce reduz a morbidade. Biomarcadores inflamatórios e imunológicos, como a razão neutrófilo-linfócito (RNL), a razão plaqueta-linfócito (RPL), a razão linfócito-monócito (RLM) e o índice de resposta inflamatória sistêmica (IRIS), além de biomarcadores nutricionais, como o Índice de Prognóstico Nutricional (IPN), estão associados à progressão tumoral, à resposta ao tratamento e demonstraram prever a sobrevida global (SG) no câncer. Linfócitos, monócitos e neutrófilos são fundamentais para o sistema imunológico e as respostas inflamatórias. Avaliados por índices como RNL e RLM, esses biomarcadores refletem o equilíbrio entre a inflamação pró-tumoral, promovida por neutrófilos e monócitos e a resposta antitumoral mediada pelos linfócitos. Outro biomarcador tumoral, o antígeno carcinoembrionário (CEA), destaca-se por sua aplicabilidade no prognóstico e no monitoramento clínico da doença. O estudo desses biomarcadores é crucial para a estratificação de risco, ajustando o tratamento adjuvante e promovendo um manejo clínico mais personalizado e eficaz. Esta pesquisa de coorte observacional, longitudinal e retrospectivo incluiu adultos e idosos submetidos à cirurgia e ao tratamento adjuvante em um instituto público nacional de referência em oncologia entre janeiro de 2007 e dezembro de 2017. As variáveis IPN, RNL, RPL, RLM, IRIS e CEA foram estratificados em tercís equivalentes. Foi utilizado as curvas de Kaplan-Meier para estimar a sobrevida, a regressão logística para associações entre as variáveis por meio do Odds Ratio (OR), intervalos de confiança (IC) de 95% e o modelo de Cox para avaliar o valor preditivo das variáveis mediante a razão de risco (HR) de IC 95%. Um total de 157 pacientes atenderam aos critérios de elegibilidade. Na análise de sobrevida global (SG) pelo método de Kaplan-Meier, o CEA obteve diferenças estatísticas em todos os tercís, enquanto o IRIS apresentou diferenças significativas entre o primeiro tercil e os demais. Na sobrevida livre de doença (SLD), o CEA manteve a diferença em todos os tercís, e o RLM mostrou diferença ao comparar o primeiro tercil com os outros dois. Na regressão logística multivariada, pacientes com RLM no primeiro tercil (0-2,55) apresentaram maior probabilidade de recidiva ou metástase (OR:5; IC: 1,35–18,51;  $p=0,016$ ), e níveis de CEA  $\geq 6,19$  aumentou significativamente o risco (OR: 17,41; IC: 3,84–78,90;  $p<0,001$ ). Na análise de Cox, indivíduos com RLM no primeiro tercil apresentaram maior risco de mortalidade (HR: 1,94; IC: 1,06–3,56;  $p=0,030$ ), enquanto níveis de CEA no terceiro tercil ( $\geq 6,19$ ) indicaram maior risco de recidiva ou metástase (HR: 4,05; IC: 1,09–15,01;  $p=0,036$ ). Os demais biomarcadores não revelaram diferenças estatísticas. Conclui-se que o RLM e o CEA são preditores efetivos de mortalidade e sobrevida em pacientes com CCR tratados com terapia adjuvante.

**Palavras-chave:** neoplasias colorretais; biomarcadores; inflamação; tratamento adjuvante, sobrevida.

## ABSTRACT

Maciel, Emilene Maciel. Evaluation of inflammatory, immunological, and nutritional biomarkers as predictors of treatment response, tumor progression, and overall survival in colorectal cancer patients undergoing adjuvant antineoplastic therapy. Rio de Janeiro, 2024. Dissertação (Mestrado em Nutrição Humana) - Instituto de Nutrição Josué de Castro, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2024.

Colorectal cancer (CRC) is a highly prevalent and deadly malignancy, where early diagnosis reduces morbidity. Inflammatory and immunological biomarkers, such as the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR), and systemic inflammatory response index (SIRI), along with nutritional biomarkers like the Prognostic Nutritional Index (PNI), are associated with tumor progression, treatment response, and have been shown to predict overall survival (OS) in cancer. Lymphocytes, monocytes, and neutrophils are fundamental to the immune system and inflammatory responses. Evaluated through indices such as NLR and LMR, these biomarkers reflect the balance between pro-tumoral inflammation, promoted by neutrophils and monocytes, and anti-tumoral responses mediated by lymphocytes. Another tumor biomarker, carcinoembryonic antigen (CEA), stands out for its applicability in disease prognosis and clinical monitoring. The study of these biomarkers is crucial for risk stratification, optimizing adjuvant treatment, and promoting a more personalized and effective clinical management. This longitudinal, observational, retrospective cohort study included adults and elderly individuals who underwent surgery and adjuvant treatment at a national public oncology reference institute between January 2007 and December 2017. The variables PNI, NLR, PLR, LMR, SIRI, and CEA were stratified into equivalent tertiles. Kaplan-Meier curves were used to estimate survival, logistic regression to assess associations between variables using Odds Ratios (OR), 95% confidence intervals (CI), and the Cox model to evaluate the predictive value of variables using hazard ratios (HR) with 95% CI. A total of 157 patients met the eligibility criteria. In the overall survival (OS) analysis using the Kaplan-Meier method, CEA showed statistical differences across all tertiles, while IRIS presented significant differences between the first tertile and the others. In disease-free survival (DFS), CEA maintained differences across all tertiles, and RLM showed differences when comparing the first tertile with the other two. In multivariate logistic regression, patients with RLM in the first tertile (0-2.55) had a higher likelihood of recurrence or metastasis (OR: 5; CI: 1.35–18.51;  $p=0.016$ ), and CEA levels  $\geq 6.19$  significantly increased the risk (OR: 17.41; CI: 3.84–78.90;  $p<0.001$ ). In the Cox analysis, individuals with RLM in the first tertile had a higher risk of mortality (HR: 1.94; CI: 1.06–3.56;  $p=0.030$ ), while CEA levels in the third tertile ( $\geq 6.19$ ) indicated a higher risk of recurrence or metastasis (HR: 4.05; CI: 1.09–15.01;  $p=0.036$ ). Other biomarkers did not show statistical differences. It is concluded that RLM and CEA are effective predictors of mortality and survival in patients with colorectal cancer treated with adjuvant therapy.

**Keywords:** colorectal neoplasms; biomarkers; inflammation; adjuvant treatment; survival.



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>AJCC</b>	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
<b>AHC</b>	Aminas heterocíclicas
<b>BRAF</b>	Proto-oncogene B-Raf
<b>CA 19-9</b>	Antígeno Carboidrato 19-9
<b>CXCL1-5</b>	Quimiocina(C-X-C) ligando 1-5
<b>CCR</b>	Câncer colorretal
<b>CD4+</b>	Linfócitos T auxiliares
<b>CD8+</b>	Linfócitos T citotóxicos
<b>CEA</b>	Antígeno carcinoembrionário
<b>Cm</b>	Centímetros
<b>CEP</b>	Comitê de Ética e Pesquisa
<b>DNA</b>	Ácido Desoxirribonucleico
<b>FAC</b>	Fibroblastos associados ao câncer
<b>FCF</b>	Fator de crescimento de fibroblasto
<b>5-FU</b>	Fluorouracil
<b>HAP</b>	Hidrocarbonetos aromáticos policíclicos
<b>HC I</b>	Hospital de Câncer I
<b>HR</b>	<i>Hazard ratio</i>
<b>IARC</b>	Agência Internacional de Pesquisa em Câncer
<b>IC</b>	Intervalo de confiança
<b>IGF-1</b>	Fator de crescimento semelhante à insulina
<b>IL-1</b>	Interleucina-1
<b>IL-6</b>	Interleucina-6
<b>IMC</b>	Índice de massa corporal
<b>INCA</b>	Instituto Nacional de Câncer
<b>IDH</b>	Índice de Desenvolvimento Humano
<b>IPN</b>	Índice Prognóstico Nutricional
<b>IRIS</b>	Índice de resposta inflamatória sistêmica
<b>KRAS</b>	Homólogo do oncogene viral do sarcoma de rato Kirsten
<b>LIT</b>	Lifócitos infiltrante de tumor
<b>M</b>	Metro
<b>MEC</b>	Matriz extracelular
<b>MS</b>	Ministério da Saúde
<b>NK</b>	Natural Killers
<b>OR</b>	<i>Odds ratio</i>
<b>OMS</b>	Organização Mundial da Saúde
<b>PAF</b>	Polipose adenomatosa familiar
<b>PDW</b>	Largura de distribuição plaquetária
<b>PIK3CA</b>	Subunidade alfa catalítica de fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato 3-quinase
<b>QT</b>	Quimioterapia
<b>RLM</b>	Razão Linfócito-Monócito
<b>RNL</b>	Razão Neutrófilo-Linfócito
<b>RPL</b>	Razão Plaqueta-Linfócito
<b>RXT</b>	Radioterapia
<b>SG</b>	Sobrevida global
<b>SLD</b>	Sobrevida livre de doença
<b>SUS</b>	Sistema Único de Saúde
<b>STATA</b>	<i>Stata data analysis and statistical software</i>

<b>TC</b>	Tomografia computadorizada
<b>TCLE</b>	Termo de consentimento livre e esclarecido
<b>TGF-<math>\beta</math>1</b>	Fator de crescimento transformador beta 1
<b>TIF</b>	Teste imunológico fecal
<b>TME</b>	Microambiente tumoral
<b>TNF-alfa</b>	Fator de necrose tumoral- $\alpha$
<b>TNM</b>	Classificação dos tumores malignos ( <i>Tumor, Node, Metastasis</i> )
<b>UFRJ</b>	Universidade Federal do Rio de Janeiro
<b>VEGF</b>	Fator de crescimento endotelial vascular
<b>VPM</b>	Volume plaquetário médio
<b>WHO</b>	<i>World health organization</i>

## APRESENTAÇÃO

A presente dissertação tem como foco avaliar o valor preditivo dos biomarcadores inflamatórios, imunológicos e nutricionais em relação aos desfechos do tratamento adjuvante de pacientes com câncer colorretal. O estudo desses biomarcadores é essencial para a estratificação de risco, permitindo a modulação da intensidade do tratamento adjuvante e o monitoramento da resposta terapêutica, o que pode resultar em uma abordagem mais personalizada e otimizada do manejo clínico da doença. Este trabalho integra um projeto abrangente intitulado "*Caracterização do perfil lipídico tecidual, alterações moleculares e influência do estado nutricional nos desfechos clínicos em pacientes com câncer colorretal*", no qual tenho colaborado como pesquisadora desde 2021, quando iniciei minha residência em oncologia. Essa pesquisa é resultado de uma parceria entre o Instituto Nacional de Câncer (INCA) e a Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) e sinto-me honrada por contribuir para o avanço do conhecimento científico. Almejo que as descobertas desta dissertação contribuam de forma significativa para uma compreensão mais aprofundada dos biomarcadores prognósticos nessa população, oferecendo uma base sólida para futuras pesquisas e intervenções terapêuticas que visem aprimorar os desfechos clínicos, a qualidade de vida e a sobrevida dos pacientes com câncer.

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b>	Características demográficas, clínicopatológicas e nutricionais dos pacientes com câncer colorretal submetidos ao tratamento antineoplásico adjuvante	43
<b>Tabela 2</b>	Protocolos adjuvantes de quimioterapia e radioterapia administrados em pacientes com câncer colorretal	44
<b>Tabela 3</b>	Eventos adversos de pacientes com câncer colorretal submetidos ao tratamento antineoplásico adjuvante	45
<b>Tabela 4</b>	Regressão logística univariada e multivariada de fatores preditivos associados à recidiva e metástase de pacientes com câncer colorretal submetidos à terapia antineoplásica adjuvante	49
<b>Tabela 5</b>	Regressão logística univariada e multivariada de fatores preditivos associados a não resposta ao tratamento de pacientes com câncer colorretal submetidos à terapia antineoplásica adjuvante	50
<b>Tabela 6</b>	Regressão de Cox univariada e multivariada de fatores preditivos de sobrevida global em cinco anos em pacientes com câncer colorretal submetidos à terapia antineoplásica adjuvante	51
<b>Tabela 7</b>	Regressão de Cox univariada e multivariada de fatores preditivos de sobrevida global em cinco anos em pacientes com câncer colorretal submetidos à terapia antineoplásica adjuvante	52

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b>	Representação da distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados por sexo, exceto pele não melanoma	17
<b>Figura 2</b>	Fluxograma de seleção dos pacientes com câncer colorretal	42
<b>Figura 3</b>	Análise de sobrevida global de Kaplan-Meier com valores de log-rank dos pacientes com câncer colorretal submetidos ao tratamento adjuvante, estratificados em tercís	46
<b>Figura 4</b>	Análise de sobrevida livre de doença utilizando o método de Kaplan-Meier, com teste de log-rank, em pacientes com câncer colorretal submetidos à terapia antineoplásica adjuvante, estratificados em tercís	48

## LISTA DE QUADRO

<b>Quadro 1</b>	Estadiamento TNM do câncer colorretal de acordo com a <i>American Joint Committee on Cancer</i>	21
<b>Quadro 2</b>	Estadiamento do câncer colorretal de acordo com a <i>American Joint Committee on Cancer</i>	22
<b>Quadro 3</b>	Classificação do índice de massa corporal segundo Organização Mundial da Saúde	40

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b>	15
<b>2. REFERENCIAL TEÓRICO</b>	17
2.1.Epidemiologia e rastreamento do câncer colorretal	17
2.2.Características histopatológicas e estadiamento do câncer colorretal	19
2.3.Fatores de risco do câncer colorretal	22
2.4.Inflamação e câncer	23
2.5.Biomarcadores e câncer	26
2.6.Estado nutricional e câncer colorretal	27
2.7.Tratamento clínico do câncer colorretal	29
<b>3. JUSTIFICATIVA</b>	33
<b>4. OBJETIVOS</b>	34
4.1.Objetivo geral	34
4.2.Objetivos específicos	34
<b>5. MATERIAIS E MÉTODOS</b>	35
5.1.Local do estudo	35
5.2.Desenho do estudo	35
5.3.Aspectos éticos	35
5.4.Seleção de pacientes	35
5.5.Coleta de dados	36
5.6.Análise estatística	38
<b>6. RESULTADOS</b>	40
<b>7. DISCUSSÃO</b>	56
<b>8. CONCLUSÃO</b>	60
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	62
<b>APÊNDICES</b>	
A. Formulário de coleta de dados	71
<b>ANEXOS</b>	
A. Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa	75
B.Comprometimento com a privacidade dos dados	76



## 1. INTRODUÇÃO

O câncer colorretal (CCR) é uma das neoplasias malignas mais prevalentes em todo o mundo. Representa um problema de saúde pública em virtude da alta taxa de mortalidade e prognóstico desfavorável, para o qual a detecção e o diagnóstico precoces são estratégias muito eficientes para reduzir a morbidade e a mortalidade da doença, especialmente em populações de alto risco. Além disso, é uma enfermidade complexa e heterogênea, caracterizada por um desenvolvimento multifatorial que envolve, entre outros aspectos, fatores relacionados ao estado nutricional e a processos inflamatórios sistêmicos (KEUM, GIOVANNUCCI, 2019; SUNG *et al.*, 2021).

O estado nutricional impacta diretamente na progressão do CCR, enquanto a inflamação crônica, frequentemente presente nesses pacientes, exerce um papel central na carcinogênese. Diante disso, biomarcadores inflamatórios e nutricionais vêm sendo extensivamente estudados como instrumentos essenciais para o diagnóstico precoce, a estratificação prognóstica e o monitoramento da evolução da doença (NANNAN *et al.*, 2020).

Tanto a desnutrição quanto a obesidade têm efeitos significativos sobre os desfechos clínicos. Pacientes desnutridos estão mais suscetíveis a complicações cirúrgicas, aumento da toxicidade dos tratamentos e recuperação mais lenta e comprometida. Por outro lado, a obesidade está associada a um estado de inflamação crônica de baixo grau, que pode não apenas promover a progressão tumoral, mas também prejudicar a eficácia terapêutica e agravar os resultados clínicos (ARENDS *et al.*, 2017; CACCIALANZA *et al.*, 2021; BRADSHAW *et al.*, 2024).

Biomarcadores inflamatórios, como a razão neutrófilo-linfócito (RNL), a razão plaqueta-linfócito (RPL), a razão linfócito-monócito (RLM) e o índice de resposta inflamatória sistêmica (IRIS), estão associados à progressão do câncer e à resposta ao tratamento. Somado a isso, biomarcadores nutricionais, como o Índice de Massa Corporal (IMC), albumina sérica e o Índice de Prognóstico Nutricional (IPN), demonstraram prever tanto a sobrevida global (SG) quanto as complicações pós-cirúrgicas (LI *et al.*, 2019; ZHANG *et al.*, 2021; XIE *et al.*, 2022).

Outro biomarcador tumoral é o antígeno carcinoembrionário (CEA) que se destaca por sua utilidade no prognóstico e acompanhamento da doença (SHINKINS *et al.*, 2017). A medição do CEA sérico é um procedimento simples, rápido, econômico e confiável, o que o torna um biomarcador amplamente usado na avaliação do CCR (FAN *et al.*, 2020).



Diretrizes da National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (BENSON *et al.*, 2021) e da American Society of Clinical Oncology (ASCO) (LOCKER *et al.*, 2006) recomendaram a medição de rotina dos níveis de CEA pré-cirúrgica do CCR para vigilância pós-operatória.

Na prática clínica, os linfócitos destacam-se como biomarcadores devido à sua capacidade de impactar de forma positiva os desfechos clínicos. Seus níveis séricos estão associados à manutenção da vigilância imunológica, desempenhando um papel fundamental na supressão da proliferação de células tumorais e na inibição da progressão neoplásica. Ademais, os linfócitos contribuem para a quimioproteção, potencializando a resposta imunológica aos tratamentos antineoplásicos e favorecendo uma maior eficácia terapêutica, o que pode melhorar o prognóstico dos pacientes com câncer (ISEKI *et al.*, 2017; NAKAMURA *et al.*, 2020; MATIELLO *et al.*, 2020).

Linfócitos, monócitos e neutrófilos são componentes essenciais do sistema imunológico, desempenhando papéis críticos nas respostas inflamatórias e imunológicas. Quando avaliados por meio de índices como a RNL e a RLM, essas células podem atuar como biomarcadores clínicos importantes. Esses índices refletem o equilíbrio dinâmico entre a inflamação pró-tumoral, promovida por neutrófilos e monócitos, e a resposta imunológica antitumoral, mediada pelos linfócitos. O monitoramento desses biomarcadores oferece informações valiosas sobre o estado imunológico do paciente, permitindo que intervenções terapêuticas sejam ajustadas conforme a evolução clínica, especialmente em doenças inflamatórias e oncológicas (LI *et al.*, 2024; NUMAKURA *et al.*, 2024; TURAN, 2024).

Em suma, os biomarcadores inflamatórios e nutricionais auxiliam na estratificação dos pacientes, permitindo ajustes na intensidade do tratamento adjuvante, como a quimioterapia, e no monitoramento da resposta terapêutica. Seu uso pode aprimorar os resultados clínicos ao identificar pacientes com maior risco de recorrência e complicações, otimizando o plano terapêutico e atenuando efeitos adversos (RUGAMBWA *et al.*, 2023; LI *et al.*, 2024). Assim, o estudo desses biomarcadores proporciona terapias mais direcionadas e eficazes, melhorando a sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes com câncer.

## 2. REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1. Epidemiologia e rastreamento do câncer colorretal

O CCR continua a ser um dos tipos de câncer mais comuns e letais no mundo. Segundo estimativas recentes, em 2020, foram registrados aproximadamente 1,9 milhão de novos casos de CCR e cerca de 930 mil mortes em todo o mundo. Este tipo de câncer é o terceiro mais diagnosticado, afetando homens e mulheres, com as maiores taxas de incidência observadas na Austrália, Nova Zelândia e em algumas regiões da Europa. Já as taxas mais baixas ocorrem na África e no sul da Ásia (ILLIAN *et al.*, 2021; MORGAN *et al.*, 2023)

De acordo com dados globais, o CCR é a segunda principal causa de morte por câncer em todo o mundo, com aproximadamente 935.000 mortes anuais. A mortalidade varia amplamente por região, sendo maior em países de baixa e média renda, no qual o acesso ao diagnóstico precoce e ao tratamento é limitado. (HYUNA *et al.*, 2021). Até 2040, a incidência de CCR está prevista para aumentar significativamente, com projeções que indicam até 3,2 milhões de novos casos e 1,6 milhão de mortes, principalmente em países com altos Índices de Desenvolvimento Humano (IDH) (SIEGEL *et al.*, 2022; MORGAN *et al.*, 2023).

Entretanto, países em desenvolvimento, especialmente na Ásia e na América Latina, têm apresentado um aumento significativo nas taxas de incidência, provavelmente devido à urbanização, mudanças nos hábitos alimentares e envelhecimento populacional (ARNOLD *et al.*, 2022). No Brasil, para o triênio 2023-2025, o CCR manterá o segundo lugar em incidência (excluindo o câncer de pele não melanoma), para ambos sexos (MS, 2023)(Figura 1).

Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2023 por sexo, exceto pele não melanoma\*

Localização primária	Casos	%			Localização primária	Casos	%
Próstata	71.730	30,0%	Homens	Mulheres	Mama feminina	73.610	30,1%
Cólon e Reto	21.970	9,2%			Cólon e Reto	23.660	9,7%
Traqueia, Brônquio e Pulmão	18.020	7,5%			Colo do útero	17.010	7,0%
Estômago	13.340	5,6%			Traqueia, Brônquio e Pulmão	14.540	6,0%
Cavidade Oral	10.900	4,6%			Glândula Tireoide	14.160	5,8%
Esôfago	8.200	3,4%			Estômago	8.140	3,3%
Bexiga	7.870	3,3%			Corpo do útero	7.840	3,2%
Laringe	6.570	2,7%			Ovário	7.310	3,0%
Linfoma não Hodgkin	6.420	2,7%			Pâncreas	5.690	2,3%
Fígado	6.390	2,7%			Linfoma não Hodgkin	5.620	2,3%

**Figura 1:** Representação da distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados por sexo, exceto pele não melanoma.

Nota: Números arredondados para múltiplos de 10  
 Fonte: adaptado de BRASIL, 2023

O CCR é amplamente prevenível com a detecção precoce, por meio da remoção de lesões pré-cancerígenas e mudanças nos fatores de risco modificáveis. Isso ressalta a importância de campanhas de triagem e medidas de prevenção para diminuir a incidência global. Sendo o rastreamento regular uma estratégia eficaz para reduzir a mortalidade, principalmente com a detecção precoce de adenomas (pólipos pré-cancerosos) (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2024).

As diretrizes mais recentes de 2024 para o rastreamento do CCR recomendam o início dos exames de triagem a partir dos 45 anos para indivíduos de risco médio. As opções incluem colonoscopia a cada 10 anos, que é considerada o padrão-ouro, e testes de fezes, como o teste imunológico fecal anual (TIF) ou a pesquisa de DNA (Ácido desoxirribonucleico) nas fezes, que devem ser realizados com mais frequência (NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2024).

Para aqueles com risco aumentado—por exemplo, com histórico familiar de CCR, síndrome hereditária, doença inflamatória intestinal, ou histórico pessoal de pólipos—pode ser necessário iniciar a triagem mais cedo e com maior frequência. A decisão sobre a modalidade de rastreamento deve ser baseada na condição geral de saúde do paciente, histórico familiar e preferências pessoais (NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2024).

Os exames de imagem, como a colonoscopia virtual e a sigmoidoscopia flexível,

também são opções, mas têm limitações, como maior probabilidade de resultados falso-positivos e falso-negativos em comparação com a colonoscopia tradicional. Ressalta-se que um diagnóstico mais aprofundado pode incluir a análise de biomarcadores em amostras de sangue, que, embora não substituam os exames de imagem, podem fornecer informações adicionais sobre a progressão da doença e a resposta ao tratamento (NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2024).

No Brasil, a Política Nacional de Atenção Oncológica do Ministério da Saúde (MS) estabelece o rastreamento apenas para os cânceres de colo do útero e da mama feminina. Esses tipos de rastreamento estão incorporados em diversos instrumentos de gestão acordados entre as três esferas de administração do Sistema Único de Saúde (SUS). Embora ainda não haja uma política nacional específica para o rastreamento do CCR, o MS recomenda que indivíduos a partir de 50 anos realizem regularmente o teste de pesquisa de sangue oculto nas fezes. Em caso de resultado positivo, é indicada a realização de exames complementares, como colonoscopia ou retossigmoidoscopia (INCA, 2020).

## **2.2. Características histopatológicas e estadiamento do câncer colorretal**

As características histopatológicas do CCR são fundamentais para o diagnóstico, prognóstico e definição terapêutica. A maioria dos CCRs é do tipo adenocarcinoma, que se origina das células glandulares do epitélio intestinal. Subtipos específicos, como adenocarcinoma mucinoso e carcinoma de células em anel de sinete, apresentam particularidades morfológicas e comportamentos clínicos distintos. Esses subtipos estão frequentemente associados a um pior prognóstico, maior agressividade e risco aumentado de metástase (ALHILFI *et al.*, 2019; ALZHRANI, DOGHAITHER, GHAFI, 2021).

O CRC é tradicionalmente classificado pelo sistema de estadiamento Tumor-Node-Metastasis (TNM), desenvolvido pela *American Joint Committee on Cancer* (AJCC). Esse sistema categoriza o tumor com base em três componentes principais: T (*Tumor*): Refere-se à extensão do tumor primário no tecido de origem, avaliando o quanto o tumor invadiu a parede intestinal e estruturas adjacentes. N (*Node*): Especifica a presença e a extensão do comprometimento dos linfonodos regionais, que é um fator crucial na determinação do risco de recorrência e disseminação do câncer. M (*Metastasis*): Indica a presença de metástases em órgãos distantes, o que impacta diretamente no prognóstico e nas opções terapêuticas (Quadro 1) e (Quadro 2) (CAI *et al.*, 2024).

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

<b>Tumor Primário</b>	
TX	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Sem evidência do tumor primário
Tis	Carcinoma in situ, carcinoma intramucoso (envolvimento da lâmina própria sem extensão através da muscular da mucosa)
T1	Tumor invade a submucosa (através da muscular da mucosa, mas sem invadir a muscular própria)
T2	Tumor invade a muscular própria
T3	Tumor invade através da muscular própria e tecidos peri-colorretais
T4	Tumor invade o peritônio visceral ou invade ou adere a órgãos e estruturas adjacentes
T4a	Tumor invade através do peritônio visceral (incluindo perfuração do intestino pelo tumor ou invasão contígua através de áreas de inflamação na superfície do peritônio visceral)
T4b	Tumor invade diretamente ou se adere a órgãos e estruturas adjacentes
<b>Linfonodos Regionais</b>	
NX	Linfonodos regionais não puderam ser avaliados
N0	Sem metástase linfonodal
N1	Um a três linfonodos positivos (tumor >0,2 mm), ou qualquer depósito tumoral presente mesmo com linfonodos identificáveis negativos
N1a	Um linfonodo regional positivo
N1b	Dois ou três linfonodos regionais positivos
N1c	Nenhum linfonodo é positivo, mas há depósito tumoral na subserosa, mesentério, tecido pericolônico não peritonizado ou tecidos perirretais e mesorretais
N2	Quatro ou mais linfonodos positivos
N2a	Quatro a seis linfonodos positivos
N2b	Sete ou mais linfonodos positivos
<b>Metástase a Distância</b>	
M0	Sem metástase a distância por imagem
M1	Metástase em uma ou mais estruturas, órgãos ou peritônio

M1a	Metástase em uma ou mais estruturas, órgãos sem metástase peritoneal
M1b	Metástase em duas ou mais estruturas, órgãos sem metástase peritoneal
M1c	Metástase peritoneal isolada sem metástase para estruturas ou órgãos

Legenda: TNM, Tumor, Node, Metastases;

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

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

<b>Estágio AJCC</b>	<b>Tumor Primário</b>	<b>Linfonodos Regionais</b>	<b>Metástase a distância</b>
Estágio 0	Tis	N0	M0
Estágio I	T1 – T2	N0	M0
Estágio II A	T3	N0	M0
Estágio II B	T4a	N0	M0
Estágio II C	T4b	N0	M0
Estágio III A	T1 – T2	N1 – N1c	M0
	T1	N2a	M0
Estágio III B	T3 – T4a	N1 – N1c	M0
	T2 – T3	N2a	M0
	T1 – T2	N2b	M0
Estágio III C	T4a	N2a	M0
	T3 – T4a	N2b	M0
	T4b	N1 – N2	M0
Estágio IV A	Qualquer T	Qualquer N	M1a
Estágio IV B	Qualquer T	Qualquer N	M1b
Estágio IV C	Qualquer T	Qualquer N	M1c

Legenda: AJCC, American Joint Committee on Cancer.

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

A presença de células tumorais em vasos sanguíneos ou linfáticos (invasão linfovascular) e ao redor dos nervos (invasão perineural) é um indicativo de maior propensão à disseminação metastática, sendo um fator prognóstico negativo. Esse achado é comum em tumores de alto grau e está relacionado com a progressão da doença. Os tumores bem diferenciados, que mantêm características do tecido original, tendem a crescer mais lentamente. Já os tumores pouco diferenciados, com estrutura celular desorganizada, são geralmente mais agressivos e associados a uma pior resposta ao tratamento (CAI *et al.*, 2024).

Apesar da importância clínica do sistema TNM, classificações mais recentes do CRC têm evoluído para incluir características moleculares e conceitos biológicos, como a transição epitélio-mesenquimal. Este fenômeno descreve a capacidade das células tumorais de adquirir propriedades mesenquimais, facilitando a invasão e a metástase (UBINK *et al.*, 2018; BANIAS *et al.*, 2022; CAI *et al.*, 2024). Os avanços na compreensão dos mecanismos moleculares do CRC resultaram em novas classificações que consideram mutações genéticas (como nos genes *KRAS*, *BRAF* e *PIK3CA*), instabilidade de microssatélites e características do microambiente tumoral. Essa abordagem molecular permite uma estratificação mais precisa dos pacientes e pode orientar o uso de terapias-alvo e imunoterapias, melhorando os resultados clínicos (BANIAS *et al.*, 2022).

### **2.3. Fatores de risco do câncer colorretal**

O CCR tem etiologia complexa, incluindo instabilidade cromossômica, propensão familiar ou herdada ou pode ser desencadeada por fatores externos. Dentre os fatores internos, o envelhecimento (SAFIRI *et al.*, 2019; SIEGEL *et al.*, 2022), as síndromes hereditárias do incluem Síndrome de Lynch (câncer colorretal não polipose hereditário), a Polipose Adenomatosa Familiar (PAF) e a Polipose associada a MUTYH. A síndrome de Lynch e a PAF representam cerca de 5% de toda a incidência de CCR (VALLE *et al.*, 2019; FINLAY *et al.*, 2023).

Em relação aos externos, destaca-se a urbanização (SAFIRI *et al.*, 2019), o consumo excessivo de álcool e o tabagismo (BOTTERI *et al.*, 2020), o excesso de peso e a falta de atividade física regular (KEUM, GIOVANNUCCI, 2019). Esses fatores combinados influenciam o risco individual de desenvolver CCR, sendo a prevenção e o diagnóstico precoce fundamentais para melhorar os desfechos clínicos (FINLAY *et al.*, 2023).

A Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC) classificou a carne processada como carcinogênica para humanos (Grupo 1), baseada em evidências substanciais de que seu consumo está associado ao aumento do risco de CCR. A carne processada, que inclui salsichas, bacon, presunto e salame, passa por processos como cura, defumação, fermentação e adição de conservantes, os quais podem gerar compostos carcinogênicos (IARC, 2018).

Uma das principais preocupações são os compostos formados durante o processamento, como as aminas heterocíclicas (AHC) e os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (HAP), produzidos quando a carne é tratada ou cozida em altas temperaturas.

Além disso, os nitritos e nitratos, usados como conservantes, podem se converter em compostos cancerígenos chamados nitrosaminas no organismo (IARC, 2018).

O *World Cancer Research Fund/American Institute of Cancer Research* (WCRF/AICR, 2018) sugere que o CCR pode ser prevenido em até 50% dos casos, modificando fatores de risco como dieta e comportamentos de estilo de vida.

## 2.4. Inflamação e câncer

A inflamação é um processo fisiológico fundamental, que envolve a ativação e o recrutamento de componentes da imunidade inata e adaptativa. Ela desempenha um papel essencial na proteção do organismo, mantendo a homeostase tecidual e eliminando agentes prejudiciais, como células danificadas, patógenos e irritantes. Em condições normais, a inflamação atua para restaurar o equilíbrio e promover a cicatrização (MCLANE, ABDEL-HAKEEM, WHERRY, 2019).

No entanto, a inflamação crônica ou exacerbada pode favorecer a progressão de várias doenças, incluindo o câncer, o que contribui para um microambiente favorável à proliferação e sobrevivência das células cancerígenas. Estas células podem manipular esse processo inflamatório para escapar do reconhecimento imunológico, facilitando a metástase e a resistência ao tratamento (SHARMA *et al.*, 2021).

Os neutrófilos, que constituem a maior fração dos leucócitos, são os primeiros a migrar para o local de infecção e desempenham um papel central na resposta inflamatória aguda. Eles atuam fagocitando e destruindo patógenos, liberando também enzimas e espécies reativas de oxigênio que ajudam a eliminar os micro-organismos. Em paralelo, os linfócitos, divididos em três principais subtipos – linfócitos T, linfócitos B e células NK (Natural Killers) – desempenham funções especializadas (MOSCA *et al.*, 2023; SHAFQAT *et al.*, 2023).

Os linfócitos T são essenciais para a coordenação da resposta imune celular, com subgrupos como os linfócitos T auxiliares (CD4+) e citotóxicos (CD8+) desempenhando papéis distintos na ativação de outras células imunes e na eliminação de células infectadas ou tumorais. Os linfócitos B são fundamentais na imunidade humoral, responsáveis pela produção de anticorpos que neutralizam antígenos (MOSCA *et al.*, 2023).

As células NK, por sua vez, têm a capacidade de eliminar células infectadas e neoplásicas sem a necessidade de reconhecimento prévio de antígenos. Os monócitos, outro tipo de leucócito, circulam no sangue e, ao migrar para os tecidos, diferenciam-se em macrófagos ou células dendríticas. Os macrófagos são altamente eficientes na fagocitose e



desempenham um papel importante na eliminação de detritos celulares e patógenos. Adicionalmente, essas células apresentam antígenos aos linfócitos T, facilitando a transição da resposta imune inata para a adaptativa, fundamental na imunidade de longo prazo. As células dendríticas também participam da apresentação de antígenos, modulando a ativação e diferenciação de linfócitos T (CEPRNJA *et al.*, 2022; MOSCA *et al.*, 2023).

Os linfócitos, como componentes fundamentais da imunidade inata e adaptativa, são imprescindíveis na eliminação de células tumorais, promovendo a morte citotóxica e a liberação de citocinas (ITOH *et al.*, 2020). Fuchs *et al.* (2020) demonstraram que uma maior sobrevida em pacientes com CCR estava associada a uma elevada presença de linfócitos infiltrantes de tumor (LIT). Por outro lado, a diminuição na contagem de linfócitos indicava uma resposta imunológica deprimida contra os tumores. Ademais, níveis elevados de neutrófilos no sangue periférico foram correlacionados à inibição da atividade citotóxica de linfócitos e células NK, comprometendo a eficácia da resposta imune contra as células malignas.

A inflamação pode iniciar a tumorigênese via ação no DNA na ausência de carcinogênicos exógenos. Pois as células residentes ou recrutadas dos tecidos do sistema imunológico inato (como macrófagos e neutrófilos) podem sintetizar níveis aumentados de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio em resposta a um processo inflamatório, ocasionando danos no DNA das células epiteliais intestinais (CANLI *et al.*, 2017; SCHMITT, GRETEN, 2021).

Ressalta-se que o câncer não é apenas uma doença genética, mas sim um ecossistema complexo, que compreende diversos tipos de células não malignas, seja imunológicas e/ou inflamatórias, e suas infinitas interações com as células cancerígenas. Este ecossistema é denominado microambiente tumoral (TME) que é extremamente estruturado, originando uma matriz extracelular alterada e vascularizada, que atua da progressão à metástase da doença (ARNOL *et al.*, 2019).

O TME é composto por três tipos principais de células: fibroblastos associados ao câncer (FAC), células vasculares e células imunes infiltradas. Evidências crescentes também destacam a importância dos nervos para carcinogênese (SCHONKEREN *et al.*, 2021). Os fibroblastos são os principais constituintes dos tecidos conjuntivos e cumprem múltiplas funções sob condições homeostáticas, tais como remodelamento da matriz extracelular (MEC), angiogênese, fator de crescimento e a coordenação do sistema imunológico (SAHAI *et al.*, 2020).

Além disso, os fibroblastos desempenham um papel primordial na cicatrização de

feridas pelos quais segregam moléculas de MEC e formam um tecido fibrótico (cicatriz) em virtude dos danos epiteliais oriundos da inflamação. Os tumores apresentam características similares aos tecidos feridos: excitação de uma reação inflamatória em resposta a um evento prejudicial (isto é, células malignas) (SAHAI *et al.*, 2020).

E comparável com feridas, esta reação inflamatória visa eliminar o estímulo nocivo. No entanto, as células tumorais usufruem de mecanismos para ludibriar a imunidade a fim de permitir seu crescimento. Desta forma, os fibroblastos residentes em tecidos tornam-se ativados e se transformam nos chamados fibroblastos associados ao câncer (FAC) (SAHAI *et al.*, 2020). Este processo dinâmico depende de uma rede de sinalização intercelular heterotípicas entre as células tumorais e as células normais, estas últimas podem ser residentes ou recrutadas para o TME (ARNOL *et al.*, 2019; ARMINGOL *et al.*, 2021).

Os mecanismos envolvidos na conexão intercelular podem ser regulados por meio do contato célula-célula e pela sinalização parácrina, na qual as células se comunicam a distâncias relativamente curtas (DOMINIAK *et al.*, 2020). A comunicação dependente do contato é mediada por imunoglobulinas, pela adesão de moléculas (integrinas, caderinas e selectinas) e pelas junções comunicantes (DOBIE, SKROPETA, 2021).

Por sua vez, os FACs secretam uma variedade de citocinas inflamatórias e quimiocinas, (*interleucina 1* (IL1), *interleucina 6* (IL6), CXCL1, -2, -5, -12, CCL2, -3), fator de crescimento transformador beta 1 (TGF- $\beta$ 1), fator de crescimento hepatócito e fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), na perspectiva de remodelação da MEC, assim interferir na biologia do tumor, incluindo células tumorais proliferação, invasão, metástase e angiogênese. Ademais, a liberação de citocinas, quimiocinas, fatores de crescimento e proteases é primordial para a comunicação intercelular dentro do TME (HANAHAN, 2022).

As plaquetas têm sido reconhecidas como um componente essencial no TME, exercendo um papel multifacetado na progressão do câncer. Quando ativadas, as plaquetas liberam uma série de fatores que modulam o ambiente tumoral, como o VEGF, TGF- $\beta$ 1, fator de crescimento de fibroblastos (FCF) e diversas citocinas pró-inflamatórias. Esses fatores favorecem a angiogênese, metástase e inflamação no tecido tumoral. De igual modo, a ativação das plaquetas pode reduzir a eficiência da quimioterapia, criando um ambiente que favorece a resistência aos medicamentos (LIAO *et al.*, 2023).

Durante a metástase, a maioria das células tumorais que entram na circulação sanguínea é rapidamente destruída pelo sistema imunológico ou pelo estresse mecânico causado pelo fluxo sanguíneo. No entanto, uma pequena fração de células tumorais com alta capacidade de sobrevivência e potencial metastático consegue evadir esses mecanismos. Isso

ocorre em grande parte devido à interação dessas células com as plaquetas e o sistema de coagulação. As plaquetas formam uma camada protetora ao redor das células tumorais, auxiliando na formação de microtrombos que protegem as células contra o ataque imunológico e promovem sua sobrevivência na corrente sanguínea (LIU, NING, 2022).

A ativação plaquetária, estimulada por células tumorais, não só contribui para o desenvolvimento de eventos trombóticos, mas também facilita a progressão e disseminação do tumor, reforçando o ambiente propício para metástase. Adicionalmente, biomarcadores plaquetários, como o volume plaquetário médio (VPM) e a largura de distribuição plaquetária (PDW), estão associados ao prognóstico de vários tipos de câncer (SAKIN *et al.*, 2020).

A trombose associada ao câncer é a segunda principal causa de morte em pacientes com tumores malignos, com uma incidência significativa de eventos tromboembólicos (FERNANDES *et al.*, 2019). Estudos indicam que a incidência de tromboembolia venosa varia entre 2% e 20%, enquanto a tromboembolia arterial ocorre em 1% a 4,7% dos pacientes com câncer (NAVI *et al.*, 2017; KEKRE, CONNORS, 2019; MULDER *et al.*, 2021).

## **2.5. Biomarcadores e câncer**

O Índice de Prognóstico Nutricional (IPN) é estudado como um marcador que reflete o estado nutricional, inflamatório e imunológico de pacientes com câncer. Ele é calculado com base na concentração de albumina sérica e na contagem de linfócitos (Xie *et al.*, 2022). Estudos recentes mostram que o IPN está fortemente associado a prognósticos em pacientes submetidos a imunoterapia, cirurgia oncológica, ou tratamentos adjuvantes, como a quimioterapia. Somado a isso, o IPN é utilizado para prever não apenas a resposta ao tratamento, mas também a gravidade da inflamação sistêmica e o risco de metástase (CORTELLINI *et al.*, 2020; Xie *et al.*, 2022).

Como base teórica para o uso do IPN, é compreendido que os níveis séricos de albumina podem estar diminuídos em doenças crônicas, como o câncer. Os mecanismos que induzem a hipoalbuminemia podem ser tanto exógenos, como a diminuição da ingestão de proteínas e calorias quanto endógenos, desencadeado pela superexpressão de citocinas pró-inflamatórias estimulando processos que favoreceriam o catabolismo (LI *et al.*, 2019). Por sua vez, os linfócitos pertencem ao sistema imunológico adaptativo, cujos subtipos infiltrantes desempenham um papel crucial na resposta imune contra o câncer. Em contraste, a linfopenia tem sido vinculada a desfechos negativos no paciente oncológico (CHAN *et al.*, 2017).

A RLM tem sido estudada como um biomarcador inflamatório no CCR. Esta relação reflete o equilíbrio entre a resposta imune antitumoral (mediada pelos linfócitos) e a atividade inflamatória relacionada ao tumor (caracterizada pelos monócitos). Estudos indicam que pacientes com CCR que apresentam uma RLM reduzida têm pior prognóstico, como menor SG, maior agressividade tumoral e maior risco de metástases. Dessa forma, a RLM é útil para estratificar o risco e guiar intervenções terapêuticas mais precisas, especialmente no contexto de tratamento adjuvante (TAN *et al.*, 2018; TOSHIO *et al.*, 2024).

A RNL é explorada na oncologia, especialmente pela sua correlação com a eficácia dos inibidores de *checkpoint* imunológico. Pacientes com NLR elevada frequentemente apresentam resposta reduzida ao tratamento e maior progressão da doença. Ademais, em contextos de sepse e doenças cardíacas, altos níveis de NLR e PLR estão associados a taxas elevadas de mortalidade, indicando que esses biomarcadores podem servir como preditores de prognósticos desfavoráveis em condições inflamatórias graves (LI *et al.*, 2024; NUMAKURA. *et al.*, 2024; TURAN, 2024).

Embora os marcadores tumorais como CEA e Antígeno Carboidrato 19-9 (CA 19-9) sejam utilizados no acompanhamento de pacientes com CCR, eles possuem limitações significativas. Essas substâncias têm baixa especificidade e sensibilidade, resultando em falsos positivos ou negativos. A principal razão para essas falhas está na fraca correlação entre os níveis séricos desses marcadores e a verdadeira carga tumoral. Acrescentando a isso, condições benignas, como inflamações e doenças hepáticas, podem elevar os níveis de CEA e CA 19-9, tornando difícil interpretar os resultados isoladamente. Por isso, esses marcadores são mais adequados como ferramentas complementares e não como métodos definitivos para diagnóstico ou monitoramento exclusivo da doença (TOMA *et al.*, 2018).

## 2.6. Estado nutricional e câncer colorretal

Os biomarcadores nutricionais mais comuns utilizados na avaliação de pacientes oncológicos são baseados na albumina sérica e no peso corporal, que têm sido eficazes na predição de desfechos clínicos. A inflamação e o estado nutricional estão intimamente inter-relacionados e desempenham um papel crítico nos resultados clínicos de pacientes com câncer (GUINTER *et al.*, 2020; TANG *et al.*, 2020; ZHANG *et al.*, 2020; XIE *et al.*, 2022).

A inflamação crônica tem sido cada vez mais reconhecida como um fator que aumenta o risco de desnutrição. A resposta inflamatória sistêmica pode alterar o metabolismo dos nutrientes, prejudicando sua absorção e utilização, o que resulta em uma resposta

inadequada às intervenções nutricionais. Em contrapartida, a desnutrição intensifica o processo inflamatório, criando um desequilíbrio entre citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias, exacerbando a inflamação sistêmica. Esse ciclo pode agravar o prognóstico, elevando o risco de complicações e diminuindo a eficácia de tratamentos antineoplásicos, como a quimioterapia (HEINZEL *et al.*, 2018; ZHANG *et al.*, 2020; XIE *et al.*, 2022).

A depleção das reservas proteicas corporais em pacientes com câncer ocorre devido à intensificação de processos metabólicos, como o aumento da proteólise muscular, glicólise anaeróbica, gliconeogênese e lipólise, além de resistência à insulina, enquanto a lipogênese é reduzida (THALLINGER *et al.*, 2020). Esses desequilíbrios contribuem para a desnutrição, que está associada a menor SG, ao comprometer a função imunológica, principal defesa contra a progressão do tumor. Estratégias de suporte nutricional são essenciais para mitigar esses efeitos adversos (CAVAGNARI *et al.*, 2019; CRAIG *et al.*, 2020).

A caquexia é uma síndrome multifatorial e a inflamação sistêmica desempenha um papel importante em sua fisiopatologia. As citocinas pró-inflamatórias podem interferir no papel do neuropeptídeo Y, da leptina, do eixo neuroendócrino e da grelina, ocasionando a anorexia. Ademais, pode haver alterações metabólicas observadas na caquexia, como um estado de hipercatabolismo, aumento da proteólise muscular e da lipólise (SADEGHI *et al.*, 2018). A caquexia do câncer, um processo conhecido, gradual e irreversível em pacientes com câncer avançado (BOSSI *et al.*, 2021). No entanto, em todo o mundo, a desnutrição relacionada ao câncer ainda não é reconhecida, sendo subestimada na prática clínica (MUSCARITOLI *et al.*, 2021).

A caquexia provoca mudanças significativas na composição corporal, que podem aumentar a toxicidade do tratamento em pacientes oncológicos. As doses de quimioterapia são geralmente calculadas com base na área de superfície corporal, sem considerar a massa muscular, que tende a diminuir em pacientes sarcopênicos e caquéticos. Essa perda de massa muscular, associada ao estado inflamatório e à desnutrição, contribui para uma menor tolerância aos tratamentos e piora dos resultados clínicos, exigindo uma abordagem personalizada para minimizar riscos e otimizar a eficácia terapêutica (HARIYANTO, KURNIAWAN, 2020; KUBRAK *et al.*, 2020; MUSCARITOLI *et al.*, 2021; BRADSHAW *et al.*, 2024).

O excesso de peso (sobrepeso e obesidade) está associado ao aumento da inflamação sistêmica, resistência à insulina e alterações hormonais, fatores que, em conjunto, criam um ambiente propício para a carcinogênese e a progressão do CCR. A inflamação crônica promove a produção de citocinas pró-inflamatórias, que podem estimular a proliferação celular e inibir mecanismos de reparo do DNA. Além disso, a resistência à

insulina estimula a produção de fatores de crescimento, como o IGF-1 (fator de crescimento semelhante à insulina), que favorece a multiplicação das células tumorais. O IMC, um parâmetro simples e amplamente utilizado na prática clínica, é considerado um indicador na avaliação de riscos relacionados à obesidade (BRADSHAW *et al.*, 2024).

A inflamação associada à obesidade desregula a resposta imunológica, o que pode afetar tanto a toxicidade quanto a eficácia da imunoterapia em vários tipos de câncer. O tecido adiposo, particularmente em estados de obesidade, libera citocinas pró-inflamatórias e hormônios como a leptina, que influenciam a função das células imunológicas, particularmente das células T (CORTELLINI *et al.*, 2019; CORTELLINI *et al.*, 2020; PILOTTO *et al.*, 2022). Estudos indicam que camundongos com obesidade apresentam um aumento nas células T disfuncionais, o que pode ser atribuído a uma maior expressão de pontos de verificação imunes, como a via PD-1/PD-L1 (PIENING *et al.*, 2024).

Esse processo é impulsionado pela leptina, que exacerba o estado inflamatório e pode reduzir a eficácia dos inibidores de pontos de verificação imunes, como o bloqueio do PD-1/PD-L1. A obesidade induz um microambiente imunossupressor, agravando a disfunção das células T. Isso sugere que pacientes com obesidade podem apresentar respostas imunológicas alteradas durante a imunoterapia, tornando o tecido adiposo um potencial modulador das respostas antitumorais. A leptina, ao interagir com essas vias, pode tornar os pacientes com obesidade mais propensos à toxicidade dos tratamentos e à diminuição da eficácia da imunoterapia (PILOTTO *et al.*, 2022; PIENING *et al.*, 2024).

## **2.7. Tratamento clínico do câncer colorretal**

O tratamento do CCR é determinado pelo estágio da doença, conforme a classificação TNM, além da condição geral de saúde do paciente e da intenção do tratamento, que pode ser curativa ou paliativa. Essas variáveis são essenciais para a escolha da abordagem terapêutica mais adequada (CHONG, ONG, TAN, 2019; AKAGI, INOMATA, 2020; KELLER *et al.*, 2020; XIE, CHEN, FANG, 2020). Isso inclui opções de tratamento como cirurgia, quimioterapia, radioterapia e imunoterapia. Para determinar a necessidade e o tipo de tratamento adjuvante, são considerados a margem de ressecção circunferencial, a presença de invasão linfovascular, a invasão perineural e a genotipagem (BENDER *et al.*, 2019).

A remoção do tumor primário é o tratamento padrão para o CCR localizado. Para tumores no cólon, realiza-se uma colectomia parcial, enquanto no câncer retal pode ser necessária uma ressecção mais extensa, como a excisão total do mesorreto. A cirurgia

laparoscópica tem ganhado destaque por ser minimamente invasiva e proporcionar uma recuperação mais rápida. Em casos de metástases hepáticas ou pulmonares, a ressecção cirúrgica das lesões pode ser recomendada. Aproximadamente 20% dos pacientes já apresentam metástases a distância no momento do diagnóstico e a ressecção dessas lesões pode melhorar a sobrevida em pacientes selecionados (LAI *et al.*, 2021; DUELAND *et al.*, 2023).

Para o câncer de cólon no estágio III ou em casos específicos do estágio II de alto risco, a terapia adjuvante é recomendada após a cirurgia com o objetivo de eliminar células cancerosas remanescentes e diminuir o risco de recidiva. O regime mais utilizado é o FOLFOX, que combina 5-fluorouracil, oxaliplatina e leucovorina. No caso de câncer retal localmente avançado, a quimioterapia é geralmente administrada antes da cirurgia, em conjunto com a radioterapia, para reduzir o tamanho do tumor e facilitar sua ressecção (GROTHEY *et al.*, 2018; TAIEB *et al.*, 2019).

O teste de CEA sérico no pós-operatório é uma ferramenta precisa, econômica e disponível. A avaliação dos níveis de CEA após a cirurgia pode fornecer informações valiosas para orientar o tratamento adjuvante de forma individualizada. Por exemplo, pacientes com níveis elevados de CEA após a ressecção, mesmo na ausência de outros fatores de risco, podem se beneficiar de uma terapia adjuvante mais intensiva. Em contrapartida, aqueles com níveis baixos de CEA podem evitar tratamentos agressivos, reduzindo os riscos de efeitos colaterais indesejáveis (FAN *et al.*, 2020).

Após o tratamento adjuvante, os pacientes são monitorados por meio de tomografia computadorizada (TC) e avaliações periódicas dos níveis de CEA e, em alguns casos, do CA 19-9. De acordo com as diretrizes internacionais, o CEA sérico é o marcador tumoral recomendado para o acompanhamento durante e após a terapia adjuvante, sendo eficaz na detecção precoce de recidivas. O CA 19-9, embora menos utilizado, pode ser útil em casos específicos, como em pacientes com tumores gastrointestinais ou quando há suspeita de recidiva, contribuindo como marcador adicional para monitorar a progressão da doença e auxiliar na definição do tratamento (ARGILÉS *et al.*, 2020; BENSON *et al.*, 2021).

A radioterapia adjuvante no CCR é usada de forma diferenciada para câncer de cólon e de reto, sendo mais comum no tratamento de câncer retal. Para o câncer de reto, a radioterapia é geralmente aplicada antes da cirurgia, em combinação com a quimioterapia (quimiorradiação), para reduzir o tamanho do tumor e facilitar sua remoção. Isso também pode diminuir as chances de recorrência e preservar a função dos músculos esfínterianos. Alternativamente, a radioterapia pode ser usada após a cirurgia se houver suspeita de que as

células cancerígenas não foram removidas (LI *et al.*, 2023).

No CCR, a radioterapia é menos utilizada em comparação à quimioterapia, mas pode ser indicada em circunstâncias específicas. Esses casos incluem tumores que estão aderidos a órgãos adjacentes ou na presença de metástases, no qual o intento é aliviar sintomas como dor e obstrução intestinal. Por outro lado, a radioterapia intraoperatória pode ser uma opção durante a cirurgia, em que a radiação é diretamente aplicada à área afetada, permitindo uma maior precisão no tratamento de células tumorais remanescentes (LI *et al.*, 2023).

A quimioterapia adjuvante visa eliminar micrometástases residuais, erradicar células tumorais remanescentes e reduzir o risco de recorrência. Além disso, desempenha um papel crucial na prevenção da propagação sistêmica do câncer. Em casos de tumores irrissecáveis ou avançados, é eficaz na redução da carga tumoral e no controle da progressão da doença, melhorando a qualidade de vida e a SG. Quando combinada com outras terapias, como a radioterapia, potencializa a resposta antitumoral, sendo essencial no manejo de neoplasias complexas (NIKOLOUZAKIS *et al.*, 2019).

O Fluorouracil (5-FU), uma fluoropirimidina utilizada em oncologia, é um componente fundamental nos regimes quimioterápicos FOLFOX (ácido folínico + oxaliplatina) e FOLFIRI (ácido folínico + irinotecano). Esses esquemas terapêuticos têm demonstrado eficácia significativa no tratamento de neoplasias avançadas e metastáticas, proporcionando uma melhoria substancial na sobrevida livre de doença (SLD) e no retardo da progressão tumoral (KELLER *et al.*, 2020).

O 5-FU atua inibindo a síntese do DNA nas células cancerosas, o que contribui para uma melhor resposta clínica, auxiliando no controle da doença e aumentando as chances de sucesso terapêutico. Quando combinados com outros agentes quimioterápicos, como oxaliplatina e irinotecano, esses regimes não apenas melhoram a SG, mas também oferecem um controle mais eficaz da carga tumoral, tornando-se pilares importantes no tratamento de cânceres gastrointestinais e outros tipos de neoplasias sólidas (KELLER *et al.*, 2020).

A quimioterapia adjuvante evidencia sérias limitações devido à sua baixa seletividade, resultando em efeitos colaterais consideráveis. Entre os principais danos estão a inibição da medula óssea, que afeta a produção de células sanguíneas (causando anemia, neutropenia e trombocitopenia), além de alterações gastrointestinais e hepáticas. Esses problemas são observados porque as formulações convencionais dos medicamentos quimioterápicos têm dificuldades em atingir diretamente o tecido tumoral, exigindo doses elevadas para alcançar o efeito terapêutico desejado (NIKOLOUZAKIS *et al.*, 2019;



BRIANNA, LEE, 2023).

Além dos impactos nos tecidos saudáveis, a toxicidade associada aos quimioterápicos resulta em complicações sistêmicas graves, que podem incluir disfunções hepáticas e renais, náuseas intensas, diarreia e até neuropatia periférica. Essas reações não apenas prejudicam a qualidade de vida dos pacientes, como também aumentam os custos médicos, devido à necessidade de tratamentos auxiliares para lidar com os efeitos colaterais (LIU *et al.*, 2023; SALAMA *et al.*, 2023; JUTHANI, PUNATAR, MITTRA, 2024).

Embora a quimioterapia adjuvante seja eficaz no tratamento de tumores sólidos, apresenta limitações significativas na prevenção de recidivas devido à toxicidade cumulativa e aos efeitos adversos, que restringem doses mais elevadas. Assim, novas estratégias terapêuticas, como quimioterapias baseadas em nanopartículas e terapias-alvo, estão sendo desenvolvidas como alternativas promissoras para superar essas barreiras (GROTHERY *et al.*, 2018; LIU *et al.*, 2023; SALAMA *et al.*, 2023).

### 3 JUSTIFICATIVA

A incidência e a mortalidade do câncer colorretal têm aumentado no mundo todo, pois os principais agentes carcinogênicos estão atrelados ao estilo de vida (sedentarismo, etilismo, tabagismo, excesso de peso, baixo consumo de frutas, vegetais e legumes e elevada ingestão de ultraprocessados, carnes vermelhas e processadas). É uma doença multifatorial com microambiente tumoral e tratamento complexos, no qual o processo inflamatório e o estado nutricional têm papel essencial na progressão, na recidiva da doença, na sobrevivência e na resposta ao tratamento antineoplásico.

Os biomarcadores inflamatórios e nutricionais representam uma abordagem prática para a avaliação da complexa interação entre o microambiente tumoral e o sistema imunológico. A detecção desses biomarcadores, frequentemente realizada por meio de exames de sangue de rotina, caracteriza-se pela alta acurácia e custo reduzido, viabilizando um monitoramento contínuo e minimamente invasivo.

Pacientes em estado de desnutrição, obesidade ou com inflamação sistêmica apresentam maior suscetibilidade a complicações no contexto do tratamento oncológico, como toxicidade aumentada à quimioterapia e implicações na recuperação pós-operatória. A identificação precoce dessas condições possibilita a implementação de estratégias, como suporte nutricional individualizado ou terapias imunomoduladoras, contribuindo para a atenuação dos efeitos adversos, otimização da resposta terapêutica e melhoria na qualidade de vida.

## **4 OBJETIVOS**

### **4.1 Objetivo geral**

Avaliar o valor preditivo dos biomarcadores inflamatórios, imunológicos e nutricionais nos desfechos do tratamento adjuvante de pacientes com câncer colorretal.

### **4.2 Objetivos específicos**

- Caracterizar o perfil da amostra consoante aos dados clínicopatológicos, biomarcadores inflamatórios, imunológicos e nutricionais de pacientes com câncer colorretal em fase de tratamento antineoplásico adjuvante.
- Analisar a associação entre variáveis clínicopatológicas, biomarcadores inflamatórios, imunológicos e nutricionais com a progressão tumoral (metástases ou recidiva) e com a não resposta ao tratamento após à terapia antineoplásica adjuvante.
- Investigar a influência das variáveis na sobrevida global e na sobrevida livre de doença em pacientes com câncer colorretal submetidos à terapia antineoplásica adjuvante.

## **5 MATERIAIS E MÉTODOS**

### **5.1 Local do estudo**

A pesquisa foi realizada no Hospital de Câncer I (HC I), inserido dentro do complexo hospitalar do Instituto Nacional de Câncer (INCA), na cidade do Rio de Janeiro/RJ.

### **5.2 Desenho do estudo**

Trata-se de um estudo de coorte, observacional, longitudinal e retrospectivo.

### **5.3 Aspectos éticos**

O presente estudo foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa do INCA (CEP-INCA), sob o número de processo: 3.826.638 e CAAE: 00994818.4.0000.5274 (ANEXO A). Por apresentar dados secundários, coletados por revisão de prontuário, houve a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Todavia, incluímos no CEP-INCA um termo de confidencialidade dos dados (ANEXO B).

### **5.4 Seleção de pacientes**

#### **5.4.1 Critérios de inclusão**

Foram incluídos todos os pacientes submetidos à cirurgia e ao tratamento antineoplásico adjuvante, com idade igual ou superior a 20 anos, de ambos os sexos, com diagnóstico de CCR confirmado após análise histopatológica e matriculados no INCA, entre janeiro de 2007 a dezembro de 2017.

#### **5.4.2 Critérios de exclusão**

Foram excluídos do estudo os pacientes que apresentaram metástase no momento do diagnóstico, os que realizaram tratamento oncológico fora do INCA, aqueles diagnosticados com outro câncer primário, ou que foram submetidos a tratamento neoadjuvante. Também foram excluídos os indivíduos sem acompanhamento pela Seção de

Nutrição e Dietética e/ou sem exames bioquímicos realizados no período superior a três meses do início do tratamento adjuvante.

Além disso, excluíram-se pacientes com diagnóstico de doenças infecciosas, hematológicas, inflamatórias crônicas ou autoimunes ativas, bem como aqueles em uso de terapia hormonal, fármacos imunomoduladores ou que receberam transfusão de sangue nos três meses anteriores ao início do tratamento adjuvante. Pacientes que iniciaram o tratamento adjuvante após seis meses da cirurgia ou que não completaram o tratamento.

## 5.5 Coleta de dados

A coleta foi realizada por meio do formulário de coleta de dados (APÊNDICE A) com as informações obtidas, até três meses do início do tratamento adjuvante, dos prontuários físicos e eletrônicos dos pacientes matriculados no INCA, de modo retrospectivo. As variáveis analisadas foram as seguintes:

- *Características do paciente* : sexo (feminino e masculino), idade (<60 anos e  $\geq$ 60 anos).
- *Clínicos*: estadiamento (estágio III e IV), data do início do tratamento adjuvante, presença de metástase (não e sim), localização tumoral:cólon direito (ceco, cólon ascendente e transversal) e cólon esquerdo (cólon descendente, sigmoide e reto), ocorrência de óbito (não e sim).
- *Características tumorais*: metástase ou recidiva pós-adjuvânica (não e sim), invasão tecidual (não e sim) e linfonodal pós- adjuvância (não e sim).
- *Exames laboratoriais*: neutrófilos, plaquetas, linfócitos, monócitos, albumina e CEA.
- *Tipos de tratamento*: registrado em prontuário físico e/ou eletrônico pelo médico oncologista: quimioterapia isolada (FOLFOX, QUASAR, FOLFIRI, M-FLOX, 5-FLU, XELOX, XELODA), radioterapia isolada (dosimetria variando de 15 a 65 grays) e ambos.
- *Quantidade de protocolos*: registrado em prontuário físico e/ou eletrônico pelo médico oncologista: 1 protocolo, 2 protocolos e  $\geq$ 3 protocolos.
- *Eventos adversos*: registrado em prontuário físico e/ou eletrônico pelo médico oncologista ou pela enfermagem: diarreia, náusea, fadiga, mucosite, parestesia, êmese, constipação, neuropatia, plaquetopenia, reação cutânea, dispneia, disúria, cefaleia, edema, dor lombar, flatulência, alopecia, odinofagia, pirose, distensão abdominal, dispepsia, xerostomia,

disfagia e anorexia.

- *Suspensão do tratamento por toxicidade*: (sim e não) registrado em prontuário físico e/ou eletrônico pelo médico oncologista.

- *Índice nutricional*: peso corporal e estatura registrado em prontuário físico e/ou eletrônico pelo nutricionista, sendo utilizado para o cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC), dividindo o peso (em kg) pela altura ao quadrado (em metros).

- *Resposta ao tratamento adjuvante*: redução do tumor (sim ou não) registrado em prontuário físico e/ou eletrônico pelo médico oncologista por meio da combinação de exames clínicos, laboratoriais e de imagem.

### 5.5.1 Avaliação do perfil inflamatório e nutricional

Os linfócitos (células/ $\mu$ l), neutrófilos (células/ $\mu$ l), monócitos (células/ $\mu$ l), plaquetas (mil/ $\mu$ l) e albumina (g/dL) foram coletados até três meses do início do tratamento adjuvante. Eles foram calculados por meio da razão neutrófilo-linfócito (RNL), razão plaqueta-linfócito (RPL), razão linfócito-monócito (RLM) e pelo índice de resposta à inflamação sistêmica (IRIS).

O RNL e o RPL foram calculados dividindo a contagem absoluta de neutrófilos e plaquetas respectivamente, pela contagem absoluta de linfócitos. Da mesma forma, o RLM foi calculado dividindo a contagem absoluta de linfócitos pela contagem absoluta de monócitos.

O IRIS foi definido da seguinte forma:  $(N \times M) / L$ , onde N, M e L são as contagens absolutas totais de neutrófilos, monócitos e linfócitos, respectivamente. O IPN segundo a fórmula:  $10 \times$  concentração de albumina sérica +  $0,005 \times$  contagem total de linfócitos.

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

IMC adulto	Classificação	IMC idoso	Classificação
<16,0kg/m <sup>2</sup>	Magreza grau III		
16,0 -16,9kg/m <sup>2</sup>	Magreza grau II		
16,0 -16,9kg/m <sup>2</sup>	Magreza grau I	<22,0kg/m <sup>2</sup>	Baixo peso
18,5 – 24,9kg/m <sup>2</sup>	Eutrofia	22 – 26,99kg/m <sup>2</sup>	Eutrofia
25,0 – 29,9kg/m <sup>2</sup>	Sobrepeso	>27,0kg/m <sup>2</sup>	Sobrepeso
30,0 – 34,9kg/m <sup>2</sup>	Obesidade grau I		

35,0 – 39,9kg/m <sup>2</sup>	Obesidade grau II		
> 40,0kg/m <sup>2</sup>	Obesidade grau III		

Nota: IMC = índice de massa corporal.

Fonte: WHO, 1998.

### 5.5.2 Sobrevida global e sobrevida livre de doença

A análise de SG e SLD foi realizada apenas com os pacientes admitidos até dezembro de 2017, conforme o critério de inclusão. Esse período é essencial para garantir que todos os pacientes tenham o mesmo tempo de acompanhamento, já que o intervalo de análise é de 5 anos, com as análises de sobrevida finalizadas em 2022.

O início do acompanhamento para fins de cálculo de SG foi a data de início do tratamento adjuvante e a data final foi o desfecho de óbito, por qualquer causa. No cálculo de SLD, o início do acompanhamento foi a data do fim do tratamento adjuvante e a data final foi o desfecho de recidiva ou metástase.

## 5.6 Análise estatística

As variáveis categóricas foram expressas como frequências absolutas ou relativas e as variáveis contínuas, como média e desvio padrão ou mediana, mínimo e máximo, conforme a distribuição normal ou não normal. O teste do  $\chi$ -quadrado ou exato de Fisher foi utilizado para testar as proporcionalidades das variáveis categóricas. A associação entre variáveis foi testada pelo cálculo do Odds Ratio (OR), intervalos de confiança (IC) de 95% e o valor de p.

A distribuição de probabilidades dos dados contínuos foi realizada para verificar a utilização de testes paramétricos ou não paramétricos. As variáveis IPN, RNL, RPL, RLM, IRIS e CEA foram estratificados em tercís com a proporção semelhante de paciente em cada tercil.

As curvas de Kaplan Meier foram utilizadas para avaliar as probabilidades de sobrevida e o teste log-rank foi empregado para comparação dos diferentes estratos de cada variável. Para avaliação dos fatores prognósticos associados ao desfecho de interesse foram calculados a razão de risco (HR) e os respectivos IC de 95%, seguindo-se o modelo de riscos proporcionais de Cox.

As variáveis com p-valor < 0,250 na análise univariada, bem como aquelas com

plausibilidade biológica, foram incluídas na análise multivariada para identificação de possíveis variáveis independentes. Os resultados foram considerados estatisticamente significativos quando  $p < 0,05$ . A análise dos dados foi realizada no programa IBM SPSS Statistics for Windows, versão 25 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).



## 6 RESULTADOS

A Figura 2 ilustra o delineamento metodológico da pesquisa, detalhando as principais etapas e o fluxo operacional adotado. No período de coleta de dados, 5.073 pacientes foram internados no INCA para tratamento de CCR. Desses, 157 pacientes atenderam aos critérios de elegibilidade.

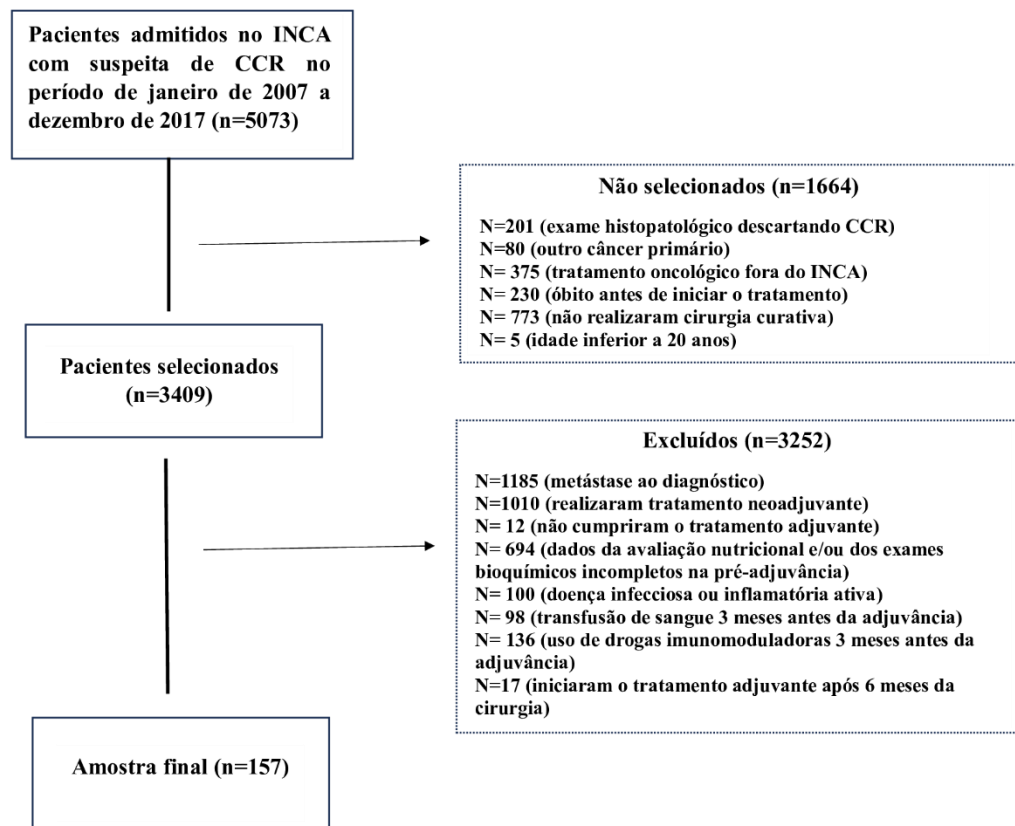


Figura 2: Fluxograma de seleção dos pacientes com câncer colorretal

INCA, Instituto Nacional de Câncer. CRC, Câncer Colorretal

Conforme a Tabela 1, 82,8% dos pacientes iniciaram o tratamento adjuvante no estágio III da doença e 80,9% foram submetidos exclusivamente à quimioterapia. Adicionalmente, 65,4% dos pacientes não responderam ao tratamento, 75,8% não apresentaram metástase ou recidiva após o tratamento antineoplásico adjuvante e 51,6% evoluíram para óbito.

**Tabela 1.** Características demográficas, clínicopatológicas e nutricionais dos pacientes com câncer colorretal submetidos ao tratamento antineoplásico adjuvante (n=157)

Variáveis	Categorias	N(%)
Idade	>60	84(53,5)
	≤60	73(46,5)
Sexo	Feminino	81(51,6)
	Masculino	76(48,4)
Localização tumoral	Cólon direito	33(21)
	Cólon esquerdo	124(79)
Estadiamento	Estágio III	130 (82,8)
	Estágio IV	27(17,2)
Tipos de tratamento adjuvante	RXT	2(1,3)
	QT	127(80,9)
	QT+RXT	28(17,8)
Suspensão do tratamento por toxicidade*	Não	140(89,2)
	Sim	17(10,8)
Resposta ao tratamento adjuvante	Não	103(65,4)
	Sim	54(34,4)
Metástase ou recidiva pós-adjuvância	Não	119(75,8)
	Sim	38(24,2)
Invasão tecidual pós-adjuvância	Não	123(78,3)
	Sim	34(21,7)
Invasão linfonodal pós-adjuvância	Não	124(79,0)
	Sim	33(31,0)
Óbito	Não	76(48,4)
	Sim	81(51,6)
IMC(kg/m <sup>2</sup> )	Baixo peso	20(12,7)
	Eutrofia	71(45,2)
	Sobrepeso	66(42,0)
IPN	1º tercil (0-45,62)	56(35,7)
	2º tercil (≥45,63-53,25)	47(30,0)
	3º tercil (≥53,26)	54(34,3)

RNL	1º tercil (0-1,82)	54(34,4)
	2º tercil ( $\geq 1,83-3,56$ )	51(32,5)
	3º tercil ( $\geq 3,57$ )	52(33,1)
RLM	1º tercil (0-2,55)	50(31,8)
	2º tercil ( $\geq 2,56- 3,78$ )	53(33,8)
	3º tercil ( $\geq 3,79$ )	54(34,4)
RPL	1º tercil (0-0,11)	51(32,5)
	2º tercil ( $\geq 1,12- 0,19$ )	51(32,5)
	3º tercil ( $\geq 0,20$ )	55(35,0)
IRIS	1º tercil (0- 988,58)	56(35,7)
	2º tercil ( $\geq 988,59 -2162,43$ )	48(30,6)
	3º tercil ( $\geq 2162,44$ )	53(33,7)
CEA	1º tercil (0- 1,99)	55(35)
	2º tercil ( $\geq 2 - 6,18$ )	55(35)
	3º tercil ( $\geq 6,19$ )	47(30)

N, número de observações.%, frequência. RXT, radioterapia. QT, quimioterapia. IMC, Índice de Massa Corporal. IPN, Índice de Prognóstico Nutricional. RNL, Razão Neutrófilo-Linfócito. RLM, Razão Linfócito-Monócito. RPL, Razão Plaqueta- Linfócito. IRIS, Índice de Resposta Inflamatória Sistêmica. CEA, Antígeno Carcinoembrionário. \* Suspensão do tratamento por toxicidade.

Segundo a Tabela 2, o protocolo quimioterápico mais frequente foi o M-FLOX, utilizado por 41,29% dos pacientes. A dose de radioterapia mais comumente aplicada foi entre 46 e 65 Grays (93,34%). Ademais, a maioria dos pacientes (72,26%) recebeu apenas um protocolo de quimioterapia.

**Tabela 2:** Protocolos adjuvantes de quimioterapia e radioterapia administrados em pacientes com câncer colorretal.

<b>Protocolo de quimioterapia</b>	<b>N(155) (%)</b>
M-FLOX (Oxaliplatina, ácido folínico, fluorouracil)	64(41,29)
QUASAR(Ácido folínico, fluoruracila)	40(25,8)
FOLFOX(Oxaliplatina, ácido folínico, fluoruracila)	31(20,0)
CAPOX/XELOX (Oxaliplatina, Capecitabina)	20(12,90)
5-FU (Ácido folínico, fluoruracila, fluorouracil)	19(12,25)
(XELODA- capecitabina)	1 (0,64)
<b>Protocolo de radioterapia</b>	<b>N (30) (%)</b>

Variação dos Gray ( $\geq 5$ a $\leq 45$ )	2 (6,66)
Variação dos Gray ( $>45$ a $\leq 65$ )	28 (93,34)
<b>Quantidade de protocolos de quimioterapia</b>	<b>N(155) (%)</b>
1	112 (72,26)
2	36 (23,22)
$\geq 3$	7 (4,52)

N, número de observações.%, frequência.

De acordo a Tabela 3, os principais eventos adversos observados foram diarreia (64,23%), náusea (58,94%) e fadiga (46,35%).

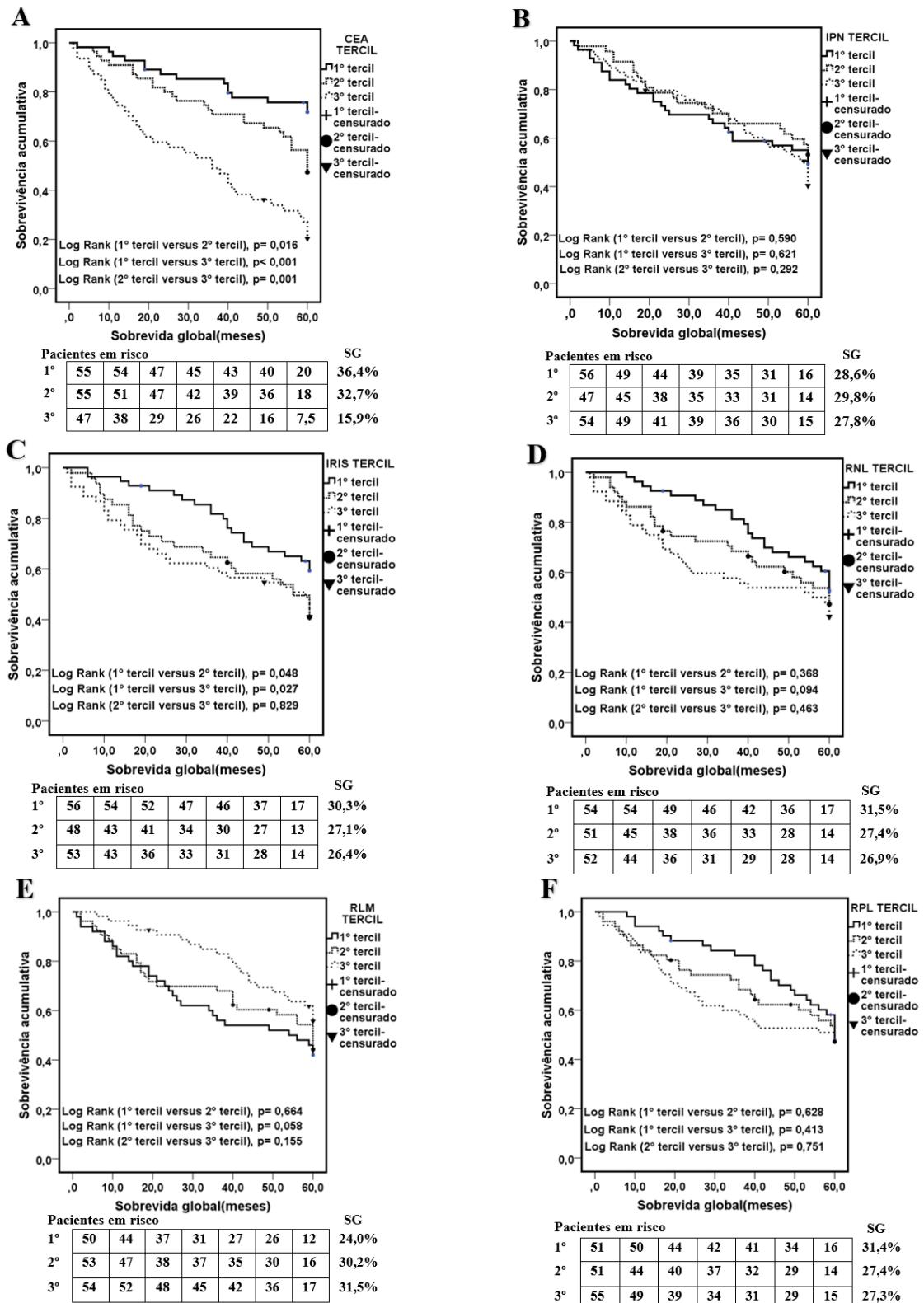
**Tabela 3:** Eventos adversos de pacientes com câncer colorretal submetidos ao tratamento antineoplásico adjuvante.

<b>Eventos adversos</b>	<b>N(151) (%)</b>
<b>Gastrointestinais</b>	
Diarreia	97 (64,23)
Náusea	89 (58,94)
Êmese	32 (21,19)
Constipação	26 (17,21)
Dor abdominal	12 (7,94)
Disgeusia	12 (7,94)
Hiporexia	8 (5,29)
Flatulência	2 (1,32)
Distensão abdominal	1 (0,66)
Anorexia	1 (0,66)
Dispepsia	1 (0,66)
Disfagia	1 (0,66)
Pirose	1 (0,66)
Xerostomia	1 (0,66)
<b>Neurológicos e sensoriais</b>	
Fadiga	70 (46,35)
Parestesia	39 (25,82)
Neuropatia	24 (15,89)
Neurotoxicidade	5 (3,31)
Cefaleia	3 (1,98)
<b>Hematológico</b>	
Plaquetopenia	4 (2,64)
<b>Edema e dor</b>	
Edema	3 (1,98)
Dor lombar	2 (1,32)
Odinofagia	2 (1,32)
<b>Respiratório</b>	
Dispneia	4 (2,64)
<b>Mucocutâneo</b>	
Mucosite	42 (27,81)

Reação cutânea	4 (2,64)
Alopecia	2 (1,32)
<b>Geniturinário</b>	
Disúria	4 (2,64)

N, número de observações.%, frequência.

De acordo com a Figura 3, notou-se uma redução significativa da sobrevida a partir do segundo tercil do CEA na SG. De maneira semelhante, o IRIS apresentou resultados significativos ao comparar o 1º tercil com o 2º tercil e o 3º tercil. Todavia, os demais biomarcadores não exibiram diferenças estatisticamente significativas.

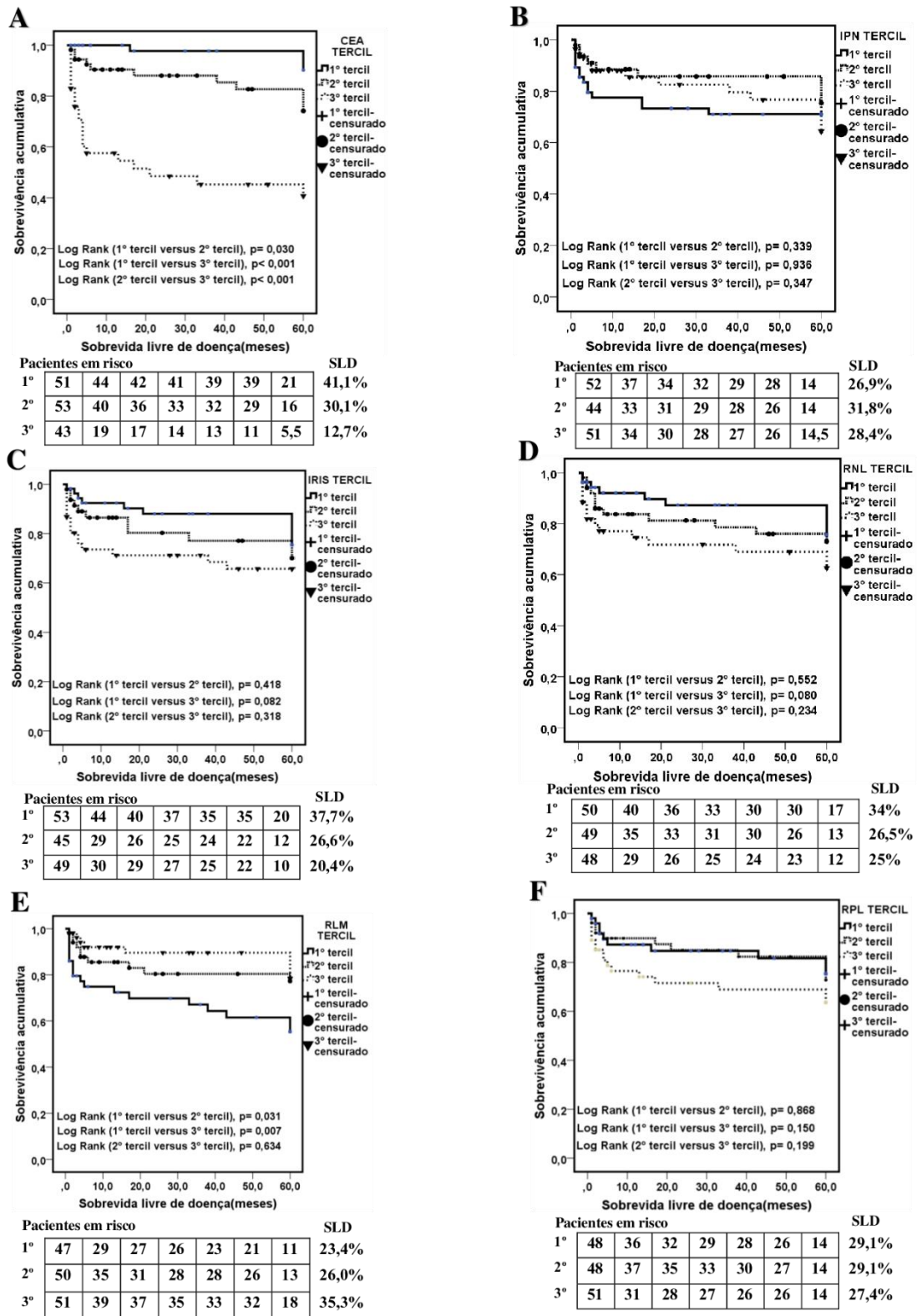


**Figura 3.** Análise de sobrevida global de Kaplan-Meier com valores de log-rank dos pacientes com câncer colorretal submetidos ao tratamento adjuvante, estratificados em tertéis.

CEA, Antígeno Carcinoembrionário. IPN, Índice de Prognóstico Nutricional. IRIS, Índice de Resposta Inflamatória Sistêmica. RNL, Razão Neutrófilo-Linfócito. RLM, Razão Linfócito-Monócito. RPL, Razão Plaqueta-Linfócito. SG, Sobrevida Global. (A) Curvas de SG do CEA estratificadas em tertel: 1° vs 2°( $p=0,016$ ), 1° vs 3°( $p<0,001$ ), 2° vs 3°( $p<0,001$ ). (B) Curvas de SG do IPN estratificadas em tertel: 1° vs 2°( $p=0,590$ ), 1° vs 3°( $p=0,621$ ), 2° vs 3°( $p=0,292$ ). (C)

Curvas de SG do IRIS estratificadas em tercil: 1° vs 2°(p=0,048), 1° vs 3°(p=0,027), 2° vs 3°(p=0,829). (D) Curvas de SG do RNL estratificadas em tercil: 1° vs 2°(p=0,368), 1° vs 3°(p=0,094), 2° vs 3°(p=0,463). (E) Curvas de SLD do RLM estratificadas em tercil: 1° vs 2°(p=0,664), 1° vs 3°(p=0,058), 2° vs 3°(p=0,155). (F) Curvas de SG do RPL estratificadas em tercil: 1° vs 2°(p=0,628), 1° vs 3°(p=0,413), 2° vs 3°(p=0,751).

Conforme a Figura 4, observou-se-se uma redução significativa da SLD a partir do segundo tercil do CEA. De modo análogo, a RLM apresentou resultados significativos ao comparar o 1° tercil com o 2° tercil e o 3° tercil. Contudo, os demais biomarcadores não exibiram diferenças estatisticamente significativas.



**Figura 4.** Análise de sobrevida livre de doença utilizando o método de Kaplan-Meier, com teste de log-rank, em pacientes com câncer colorretal submetidos à terapia antineoplásica adjuvante, estratificados em tercís.

CEA, Antígeno Carcinoembrionário. IPN, Índice de Prognóstico Nutricional. IRIS, Índice de Resposta Inflamatória Sistêmica. RNL, Razão Neutrófilo-Linfócito. RLM, Razão Linfócito-Monócito. RPL, Razão Plaqueta-Linfócito. SLD, Sobrevida Livre de Doença. (A) Curvas de SLD do CEA estratificadas em tercil: 1° vs 2°(p=0,030), 1° vs 3°(p<0,001), 2° vs



3°(p<0,001). (B) Curvas de SLD do IPN estratificadas em tercil: 1° vs 2°(p=0,339), 1° vs 3°(p=0,936), 2° vs 3°(p=0,347). (C) Curvas de SLD do IRIS estratificadas em tercil: 1° vs 2°(p=0,418), 1° vs 3°(p=0,082), 2° vs 3°(p=0,318). (D) Curvas de SLD do RNL estratificadas em tercil: 1° vs 2°(p=0,552), 1° vs 3°(p=0,080), 2° vs 3°(p=0,234). (E) Curvas de SLD do RLM estratificadas em tercil: 1° vs 2°(p=0,031), 1° vs 3°(p=0,007), 2° vs 3°(p=0,634). (F) Curvas de SLD do RPL estratificadas em tercil: 1° vs 2°(p=0,868), 1° vs 3°(p=0,150), 2° vs 3°(p=0,199).

De acordo com os dados elencados na Tabela 4, os pacientes com localização tumoral no cólon esquerdo apresentaram chance 6,27 vezes maior de recidiva ou metástase após o tratamento adjuvante (p=0,013). Aqueles submetidos a até dois protocolos quimioterápicos revelaram chance 3,43 vezes maior de recidiva ou metástase (p=0,027). Pacientes que não responderam ao tratamento ou que o interromperam devido à toxicidade exibiram um aumento de 10,89 e 8,47 vezes, respectivamente (p=0,026 e p=0,009). Adicionalmente, indivíduos com RLM no primeiro tercil (0-2,55) denotaram chance 5,00 vezes maior de recidiva ou metástase (p=0,016), enquanto aqueles com níveis de CEA $\geq$ 6,19 mostraram um aumento de 17,41 vezes na probabilidade de recidiva ou metástase (p<0,001).

**Tabela 4** Regressão logística univariada e multivariada de fatores preditivos associados à recidiva e metástase de pacientes com câncer colorretal submetidos à terapia antineoplásica adjuvante.

Variáveis	Categorias	Análise univariada Recidiva/metástase			Análise multivariada Recidiva/metástase		
		OR	95% CI	p-valor	OR	95%CI	p-valor
Idade	< 60	Ref	-	-			
	$\geq$ 60	0,79	0,37-1,65	0,533			
Sexo	Feminino	Ref	-				
	Masculino	1,43	0,69-2,99	0,333			
Localização tumoral <sup>d,e,f,g,h</sup>	Cólon direito	Ref	-	-	Ref	-	-
	Cólon esquerdo	3,93	1,12-13,72	<b>0,032<sup>a</sup></b>	6,27	1,47-26,68	<b>0,013<sup>a</sup></b>
Tipos de tratamento adjuvante	RXT	Ref	-	-			
	QT	0,92	0,35-2,39	0,877			
	QT+RXT	3,00	0,16-54,56	0,458			
N° de protocolos quimioterápicos <sup>d,e,f,g,h</sup>	1	Ref	-	-	Ref	-	-
	2	3,99	1,72-9,24	<b>0,001<sup>a</sup></b>	3,43	1,14-10,26	<b>0,027<sup>a</sup></b>
	$\geq$ 3	13,97	2,50-77,95	<b>0,003<sup>a</sup></b>	3,83	0,45-32,28	0,217
Resposta ao tratamento <sup>d,e,f,g,h</sup>	Sim	Ref	-	-	Ref	-	-
	Não	29,71	3,94-223,73	<b>0,001<sup>a</sup></b>	10,89	1,33-89,19	<b>0,026<sup>a</sup></b>
Suspensão do tratamento por toxicidade <sup>d,e,f,g,h</sup>	Não	Ref	-	-	Ref	-	-
	Sim	7,67	2,60-22,58	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>	8,47	1,69-42,33	<b>0,009<sup>a</sup></b>
IMC	Baixo peso	Ref	-	-			
	Eutrofia	2,07	0,54-7,86	0,285			
	Sobrepeso	1,81	0,47-6,99	0,388			

IPN <sup>b,d</sup>	3º tercil (≥53,26)	Ref	-	-	Ref	-	-
	1º tercil (0-45,62)	1,04	0,44- 2,44	0,919	2,45	0,71-8,45	0,154
	2º tercil (≥45,63-53,25)	0,67	0,26-1,74	0,419	0,83	0,21-3,24	0,794
RNL <sup>c,e</sup>	1º tercil (0-1,82)	Ref	-	-	Ref	-	-
	2º tercil (≥1,83-3,56)	1,35	0,52-3,47	0,529	1,58	0,42-5,96	0,495
	3º tercil (≥ 3,57)	1,95	0,79-4,83	0,146	2,52	0,72-8,85	0,148
RLM <sup>f</sup>	3º tercil (≥3,79)	Ref	-	-	Ref	-	-
	1º tercil (0-2,55)	3,06	1,22-7,25	<b>0,017<sup>a</sup></b>	5,00	1,35-18,51	<b>0,016<sup>a</sup></b>
	2º tercil (≥2,56- 3,78)	1,16	0,43-3,13	0,766	0,81	0,20-3,21	0,775
RPL <sup>c,g</sup>	1º tercil (0-0,11)	Ref	-	-	Ref	-	-
	2º tercil (≥1,12- 0,19)	1,12	0,43-2,94	0,807	2,84	0,71-11,32	0,138
	3º tercil (≥ 0,20)	1,68	0,74-4,46	0,185	2,75	0,76-10,02	0,121
IRIS <sup>c,h</sup>	1º tercil (0- 988,58)	Ref	-	-	Ref	-	-
	2º tercil (≥988,59 - 2162,43)	1,21	0,47-3,12	0,684	0,94	0,25-3,54	0,935
	3º tercil (≥ 2162,44)	1,76	0,73-4,27	0,205	1,52	0,41-5,56	0,522
CEA <sup>d,e,f,g,h</sup>	1º tercil (0- 1,99)	Ref	-	-	Ref	-	-
	2º tercil (≥2 - 6,18)	3,18	0,86-13,28	0,061	4,41	0,98-19,76	0,052
	3º tercil (≥ 6,19)	12,21	3,80-39,26	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>	17,41	3,84-78,90	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>

IC, intervalo de confiança. OR, Razão de Chances. RXT, radioterapia. QT, quimioterapia. IMC, Índice de Massa Corporal. IPN, Índice de Prognóstico Nutricional. RNL, Razão Neutrófilo-Linfócito. RLM, Razão Linfócito-Monócito. RPL, Razão Plaqueta-Linfócito. IRIS, Índice de Resposta Inflamatória Sistêmica. CEA, Antígeno Carcinoembrionário. Ref, Referência.

<sup>a</sup> p<0,05.

<sup>b</sup>Variáveis baseadas na plausibilidade biológica.

<sup>c</sup>Variáveis com valor de p < 0,250 em regressões univariadas.

<sup>d,e,f,g,h</sup> Cinco modelos múltiplos foram realizados.

<sup>d</sup>OR para análises de regressão logística multivariada foram ajustadas por localização tumoral (direito vs. esquerdo); números de protocolos quimioterápicos (1 vs. 2 vs. ≥3), resposta ao tratamento (sim vs. não), toxicidade (não vs. sim); CEA (1º tercil vs. 2º tercil vs. 3º tercil) e IPN (3º tercil vs. 1º tercil vs. 2º tercil).

<sup>e</sup>OR para análises de regressão logística multivariada foram ajustadas por localização tumoral (direito vs. esquerdo); números de protocolos quimioterápicos (1 vs. 2 vs. ≥3), resposta ao tratamento (sim vs. não), toxicidade (não vs. sim); CEA (1º tercil vs. 2º tercil vs. 3º tercil) e RNL (1º tercil vs. 2º tercil vs. 3º tercil).

<sup>f</sup>OR para análises de regressão logística multivariada foram ajustadas por localização tumoral (direito vs. esquerdo); números de protocolos quimioterápicos (1 vs. 2 vs. ≥3), resposta ao tratamento (sim vs. não), toxicidade (não vs. sim); CEA (1º tercil vs. 2º tercil vs. 3º tercil) e RLM (3º tercil vs. 1º tercil vs. 2º tercil).

<sup>g</sup>OR para análises de regressão logística multivariada foram ajustadas por localização tumoral (direito vs. esquerdo); números de protocolos quimioterápicos (1 vs. 2 vs. ≥3), resposta ao tratamento (sim vs. não), toxicidade (não vs. sim); CEA (1º tercil vs. 2º tercil vs. 3º tercil) e RPL (1º tercil vs. 2º tercil vs. 3º tercil).

<sup>h</sup>OR para análises de regressão logística multivariada foram ajustadas por localização tumoral (direito vs. esquerdo); números de protocolos quimioterápicos (1 vs. 2 vs. ≥3), resposta ao tratamento (sim vs. não), toxicidade (não vs. sim); CEA (1º tercil vs. 2º tercil vs. 3º tercil) e IRIS (1º tercil vs. 2º tercil vs. 3º tercil).

Com base nos dados da Tabela 5, os pacientes que iniciaram o tratamento antineoplásico adjuvante no estágio IV da doença apresentaram uma probabilidade 9,17 vezes maior de não responder ao tratamento ( $p=0,043$ ). Aqueles que interromperam o tratamento devido à toxicidade exibiram um risco 12,41 vezes maior de não resposta ( $p=0,029$ ). Além disso, os indivíduos com níveis de CEA nos segundo e terceiro tercís mostraram uma probabilidade 2,40 e 5,15 vezes maior de não responder ao tratamento, respectivamente.

**Tabela 5** – Regressão logística univariada e multivariada de fatores preditivos associados a não resposta ao tratamento de pacientes com câncer colorretal submetidos à terapia antineoplásica adjuvante.

Variáveis	Categorias	Análise univariada			Análise multivariada		
		Resposta ao tratamento			Resposta ao tratamento		
		OR	95% CI	p-valor	OR	95%CI	p-valor
Idade <sup>c, d,e,f,g,h</sup>	< 60	Ref	-	-	Ref	-	-
	≥ 60	1,60	0,82-3,13	0,168	2,18	0,97-4,86	0,057

Sexo <sup>c, d,e,f,g,h</sup>	Feminino	Ref	-	-	Ref	-	-
	Masculino	1,80	0,92-3,52	0,085	1,66	0,76-3,61	0,200
Localização tumoral	Cólon direito	Ref	-	-			
	Cólon esquerdo	0,94	0,41-2,12	0,885			
Estadiamento <sup>d,e,f,g,h</sup>	Estágio III	Ref	-	-	Ref	-	-
	Estágio IV	17,89	2,35-135,9	<b>0,005<sup>a</sup></b>	9,17	1,07 -78,72	<b>0,043<sup>a</sup></b>
Suspensão do tratamento por toxicidade <sup>d,e,f,g,h</sup>	Não	Ref	-	-	Ref	-	-
	Sim	9,74	1,25-75,63	<b>0,029<sup>a</sup></b>	12,41	1,30-118,54	<b>0,029<sup>a</sup></b>
IMC <sup>c, d,e,f,g,h</sup>	Baixo peso	Ref	-	-	Ref	-	-
	Eutrofia	2,08	0,75-5,79	0,158	3,06	0,89-10,42	0,073
	Sobrepeso	1,34	0,48-3,69	0,569	1,74	0,52-5,74	0,363
IPN <sup>c,d</sup>	3º tercil (≥53,26)	Ref	-	-	Ref	-	-
	1º tercil (0-45,62)	0,51	0,23-1,13	0,100	0,41	0,15-1,05	0,064
	2º tercil (≥45,63-53,25)	0,82	0,34-1,92	0,650	1,03	0,38-2,78	0,942
RNL <sup>b,e</sup>	1º tercil (0-1,82)	Ref	-	-	Ref	-	-
	2º tercil (≥1,83-3,56)	0,71	0,32-1,58	0,402	0,47	0,18-1,20	0,117
	3º tercil (≥ 3,57)	1,23	0,54-2,81	0,618	0,97	0,37-2,49	0,951
RLM <sup>b,f</sup>	3º tercil (≥3,79)	Ref	-	-	Ref	-	-
	1º tercil (0-2,55)	1,25	0,55-2,81	0,590	0,93	0,36-2,43	0,893
	2º tercil (≥2,56- 3,78)	1,14	0,51-2,52	0,740	0,89	0,36-2,23	0,815
RPL <sup>b,g</sup>	1º tercil (0-0,11)	Ref	-	-	Ref	-	-
	2º tercil (≥1,12- 0,19)	0,70	0,30-1,60	0,402	0,62	0,24-1,60	0,329
	3º tercil (≥ 0,20)	1,68	0,32-1,64	0,448	0,56	0,21-1,48	0,245
IRIS <sup>b,h</sup>	1º tercil (0- 988,58)	Ref	-	-	Ref	-	-
	2º tercil (≥988,59 -2162,43)	1,42	0,63-3,20	0,394	0,97	0,37-2,55	0,966
	3º tercil (≥ 2162,44)	1,76	0,62-3,01	0,433	1,13	0,450-2,83	0,779
CEA <sup>d,e,f,g,h</sup>	1º tercil (0- 1,99)	Ref	-	-	Ref	-	-
	2º tercil (≥2 - 6,18)	2,29	1,05-4,96	<b>0,035<sup>a</sup></b>	2,40	1,01-5,54	<b>0,048<sup>a</sup></b>
	3º tercil (≥ 6,19)	6,37	2,43-16,67	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>	5,15	1,69-15,65	<b>0,004<sup>a</sup></b>

IC, intervalo de confiança. OR, Razão de Chances. RXT, radioterapia. QT, quimioterapia. IMC, Índice de Massa Corporal. IPN, Índice de Prognóstico Nutricional. RNL, Razão Neutrófilo-Linfócito. RLM, Razão Linfócito-Monócito. RPL, Razão Plaqueta- Linfócito. IRIS, Índice de Resposta Inflamatória Sistêmica. CEA, Antígeno Carcinoembrionário. Ref, Referência.

<sup>a</sup> p<0,05.

<sup>b</sup>Variáveis baseadas na plausibilidade biológica.

<sup>c</sup>Variáveis com valor de p < 0,250 em regressões univariadas.

<sup>d,e,f,g,h</sup> Cinco modelos múltiplos foram realizados.

<sup>d</sup>OR para análises de regressão logística multivariada foram ajustadas por idade (<60 vs. ≥60); sexo (feminino vs. masculino); estadiamento (estágio III vs. IV); toxicidade (não vs. sim); IMC (baixo peso vs. eutrofia vs. sobrepeso); CEA (1º tercil vs. 2º tercil vs. 3º tercil) e IPN (3º tercil vs. 1º tercil vs. 2º tercil).

<sup>e</sup>OR para análises de regressão logística multivariada foram ajustadas por idade (<60 vs. ≥60); sexo (feminino vs. masculino); estadiamento (estádio III vs. IV); toxicidade (não vs. sim); IMC (baixo peso vs. eutrofia vs. sobrepeso); CEA (1° tercil vs. 2° tercil vs. 3° tercil) e RNL (1° tercil vs. 2° tercil vs. 3° tercil).

<sup>f</sup>OR para análises de regressão logística multivariada foram ajustadas por idade (<60 vs. ≥60); sexo (feminino vs. masculino); estadiamento (estádio III vs. IV); toxicidade (não vs. sim); IMC (baixo peso vs. eutrofia vs. sobrepeso); CEA (1° tercil vs. 2° tercil vs. 3° tercil) e RLM (3° tercil vs. 1° tercil vs. 2° tercil).

<sup>g</sup>OR para análises de regressão logística multivariada foram ajustadas por idade (<60 vs. ≥60); sexo (feminino vs. masculino); estadiamento (estádio III vs. IV); toxicidade (não vs. sim); IMC (baixo peso vs. eutrofia vs. sobrepeso); CEA (1° tercil vs. 2° tercil vs. 3° tercil) e RPL (1° tercil vs. 2° tercil vs. 3° tercil).

<sup>h</sup>OR para análises de regressão logística multivariada foram ajustadas por idade (<60 vs. ≥60); sexo (feminino vs. masculino); estadiamento (estádio III vs. IV); toxicidade (não vs. sim); IMC (baixo peso vs. eutrofia vs. sobrepeso); CEA (1° tercil vs. 2° tercil vs. 3° tercil) e IRIS (1° tercil vs. 2° tercil vs. 3° tercil).

Consoante a Tabela 6, os pacientes com estágio tumoral IV, no início da adjuvância, apresentaram um aumento de 2,83 vezes no risco de óbito ( $p=0,035$ ). Aqueles que interromperam o tratamento adjuvante por causa de toxicidade obtiveram um risco de 2,66 maior ( $p=0,015$ ). Ademais, os indivíduos que não responderam ao tratamento adjuvante demonstraram um risco significativamente maior de mortalidade, com um aumento de 29,65 vezes ( $p<0,001$ ). Pacientes com RLM no primeiro tercil (0-2,55) exibiram um risco 1,94 vezes maior de óbito ( $p=0,030$ ), enquanto indivíduos com níveis de CEA no terceiro tercil ( $\geq 6,19$ ) apresentaram um risco 2,18 vezes maior de mortalidade ( $p=0,022$ ).

**Tabela 6.** Regressão de Cox univariada e multivariada de fatores preditivos de sobrevida global em cinco anos em pacientes com câncer colorretal submetidos à terapia antineoplásica adjuvante.

Variáveis	Categorias	Análise univariada			Análise multivariada		
		HR	95% CI	P-valor	HR	95% CI	P-valor
Idade <sup>c, d,e,f,g,h</sup>	<60	Ref	-	-	Ref	-	-
	≥60	1,50	0,97-2,33	0,065	1,05	0,63-1,75	0,842
Sexo <sup>c, d,e,f,g,h</sup>	Feminino	Ref	-	-	Ref	-	-
	Masculino	1,47	0,95-2,28	0,083	1,19	0,75-1,90	0,447
Localização tumoral	Cólon direito	Ref	-	-			
	Cólon esquerdo	1,01	0,57-1,68	0,959			
Estadiamento <sup>d,e,f,g,h</sup>	Estádio III	Ref	-	-	Ref	-	-
	Estádio IV	10,24	2,93-35,73	<0,001 <sup>a</sup>	2,83	1,07-7,48	0,035 <sup>a</sup>
Tipos de tratamentos	RXT	Ref	-	-	Ref	-	-
	QT	0,43	0,26-0,71	0,001 <sup>a</sup>	0,54	0,11-2,53	0,436

adjuvantes <sup>d,e,f,g,h</sup>	QT+RXT	1,32	0,30-5,68	0,704	1,45	0,29-7,16	0,646
Nº de protocolos quimioterápicos <sup>d,e,f,g,h</sup>	1	Ref	-	-	Ref	-	-
	2	2,12	1,31-3,43	<b>0,002<sup>a</sup></b>	0,89	0,51-1,57	0,701
	≥3	2,34	0,99-5,51	<b>0,051<sup>a</sup></b>	1,02	0,40-2,62	0,956
Suspensão do tratamento por toxicidade <sup>b, d,e,f,g,h</sup>	Não	Ref	-	-	Ref	-	-
	Sim	0,96	0,48-1,92	0,909	2,66	1,20-5,89	<b>0,015<sup>a</sup></b>
Resposta ao tratamento <sup>d,e,f,g,h</sup>	Sim	Ref	-	-	Ref	-	-
	Não	33,95	8,32-138,32	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>	29,65	7,04-124,9	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>
Metástase ou recidiva pós- adjuvância <sup>d,e,f,g,h</sup>	Não	Ref	-	-	Ref	-	-
	Sim	2,93	1,86-4,60	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>	0,77	0,31-1,90	0,781
IMC	Baixo peso	Ref	-	-	Ref	-	-
	Eutrofia	1,49	0,72-3,09	0,275			
	Sobrepeso	1,21	0,58-2,54	0,601			
IPN <sup>b,d</sup>	3º tercil (≥53,26)	Ref	-	-	Ref	-	-
	1º tercil (0-45,62)	0,88	0,52-1,47	0,632	1,02	0,56-1,84	0,946
	2º tercil (≥45,63-53,25)	0,75	0,43-1,30	0,311	1,29	0,75-2,22	0,356
RNL <sup>c,e</sup>	1º tercil (0-1,82)	Ref	-	-	Ref	-	-
	2º tercil (≥1,83-3,56)	1,27	0,73-2,20	0,388	1,66	0,92-2,99	0,092
	3º tercil (≥3,57)	1,55	0,91-2,64	0,103	1,65	0,94-2,91	0,081
RLM <sup>c,f</sup>	3º tercil (≥3,79)	Ref	-	-	Ref	-	-
	1º tercil (0-2,55)	1,66	0,96-2,88	0,067	1,94	1,06-3,56	<b>0,030<sup>a</sup></b>
	2º tercil (≥2,56-3,78)	1,47	0,85-2,55	0,163	1,61	0,91-2,85	0,096
RPL <sup>b,g</sup>	1º tercil (0-0,11)	Ref	-	-	Ref	-	-
	2º tercil (≥1,12-0,19)	1,13	0,66-1,95	0,644	1,33	0,73-2,43	0,340
	3º tercil (≥0,20)	1,23	0,72-2,10	0,433	1,20	0,65-2,21	0,548
IRIS <sup>h</sup>	1º tercil (0-988,58)	Ref	-	-	Ref	-	-
	2º tercil (≥988,59-2162,43)	1,72	0,98-3,01	0,056	1,37	0,76-2,47	0,291
	3º tercil (≥2162,44)	1,82	1,05-3,15	<b>0,031<sup>a</sup></b>	1,66	0,92-2,99	0,087
CEA <sup>d,e,f,g,h</sup>	1º tercil (0-1,99)	Ref	-	-	Ref	-	-
	2º tercil (≥2-6,18)	2,11	1,13-3,94	<b>0,019<sup>a</sup></b>	1,48	0,76-2,90	0,465
	3º tercil (≥6,19)	4,60	2,51-8,41	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>	2,18	1,12-4,26	<b>0,022<sup>a</sup></b>

IC, intervalo de confiança. HR, Razão de Risco. RXT, radioterapia. QT, quimioterapia. IMC, Índice de Massa Corporal. IPN, Índice de Prognóstico Nutricional. RNL, Razão Neutrófilo-Linfócito. RLM, Razão Linfócito-Monócito. RPL, Razão Plaqueta-Linfócito. IRIS, Índice de Resposta Inflamatória Sistêmica. CEA, Antígeno Carcinoembrionário. Ref, Referência.

<sup>a</sup> p<0,05.

<sup>b</sup>Variáveis baseadas na plausibilidade biológica.

<sup>c</sup>Variáveis com valor de p < 0,250 em regressões univariadas.

<sup>d,e,f,g,h</sup> Cinco modelos múltiplos foram realizados.

<sup>d</sup> HR para análises de regressão multivariada de Cox foram ajustadas por idade (<60 vs. ≥60); sexo (feminino vs. masculino); estadiamento (estágio III vs. IV); tipos de tratamento adjuvante (RXT vs. QT vs. QT e RXT); nº de protocolos quimioterápicos (1 vs. 2 vs. ≥3); toxicidade

(não vs. sim); resposta ao tratamento (sim vs. não); metástase ou recidiva pós-adjuvância (não vs. sim); CEA (1° tercil vs. 2° tercil vs. 3° tercil) e IPN (3° tercil vs. 1° tercil vs. 2° tercil).

<sup>e</sup>HR para análises de regressão multivariada de Cox foram ajustadas por idade (<60 vs. ≥60); sexo (feminino vs. masculino); estadiamento (estágio III vs. IV); tipos de tratamento adjuvante (RXT vs. QT vs. QT e RXT); n° de protocolos quimioterápicos (1 vs. 2 vs. ≥3); toxicidade (não vs. sim); resposta ao tratamento (sim vs. não); metástase ou recidiva pós-adjuvância (não vs. sim); CEA (1° tercil vs. 2° tercil vs. 3° tercil) e RNL (1° tercil vs. 2° tercil vs. 3° tercil).

<sup>f</sup>HR para análises de regressão multivariada de Cox foram ajustadas por idade (<60 vs. ≥60); sexo (feminino vs. masculino); estadiamento (estágio III vs. IV); tipos de tratamento adjuvante (RXT vs. QT vs. QT e RXT); n° de protocolos quimioterápicos (1 vs. 2 vs. ≥3); toxicidade (não vs. sim); resposta ao tratamento (sim vs. não); metástase ou recidiva pós-adjuvância (não vs. sim); CEA (1° tercil vs. 2° tercil vs. 3° tercil) e RLM (3° tercil vs. 1° tercil vs. 2° tercil).

<sup>g</sup>HR para análises de regressão multivariada de Cox foram ajustadas por idade (<60 vs. ≥60); sexo (feminino vs. masculino); estadiamento (estágio III vs. IV); tipos de tratamento adjuvante (RXT vs. QT vs. QT e RXT); n° de protocolos quimioterápicos (1 vs. 2 vs. ≥3); toxicidade (não vs. sim); resposta ao tratamento (sim vs. não); metástase ou recidiva pós-adjuvância (não vs. sim); CEA (1° tercil vs. 2° tercil vs. 3° tercil) e RPL (1° tercil vs. 2° tercil vs. 3° tercil).

<sup>h</sup>HR para análises de regressão multivariada de Cox foram ajustadas por idade (<60 vs. ≥60); sexo (feminino vs. masculino); estadiamento (estágio III vs. IV); tipos de tratamento adjuvante (RXT vs. QT vs. QT e RXT); n° de protocolos quimioterápicos (1 vs. 2 vs. ≥3); toxicidade (não vs. sim); resposta ao tratamento (sim vs. não); metástase ou recidiva pós-adjuvância (não vs. sim); CEA (1° tercil vs. 2° tercil vs. 3° tercil) e IRIS (1° tercil vs. 2° tercil vs. 3° tercil).

Conforme a descrição da Tabela 7, os pacientes em estágio tumoral IV, no início da adjuvância, apresentavam um risco 19,91 vezes maior de recidiva ou metástase ( $p < 0,001$ ), após o tratamento antineoplásico adjuvante. Aqueles que não responderam ao tratamento exibiram risco de recidiva ou metástase, com elevação de 9,38 vezes ( $p = 0,037$ ). De modo similar, pacientes com níveis de CEA no terceiro tercil ( $\geq 6,19$ ) denotaram um risco 4,05 vezes maior ( $p = 0,036$ ).

**Tabela 7.** Regressão de Cox univariada e multivariada de fatores preditivos de sobrevida livre de doença em cinco anos em pacientes com câncer colorretal submetidos à terapia antineoplásica adjuvante.

Variáveis	Categorias	Análise univariada			Análise multivariada		
		HR	95% CI	P-valor	HR	95% CI	P-valor
Idade	<60	Ref	-	-	Ref	-	-
	≥60	0,90	0,47-1,72	0,755			
Sexo <sup>c,d,e,f,g,h</sup>	Feminino	Ref	-	-	Ref	-	-
	Masculino	1,48	0,78-2,81	0,229			
Localização tumoral <sup>c,d,e,f,g,h</sup>	Cólon direito	Ref	-	-	Ref	-	-
	Cólon esquerdo	0,32	0,09-1,05	0,060			
Estadiamento <sup>d,e,f,g,h</sup>	Estágio III	Ref	-	-	Ref	-	-
	Estágio IV	35,58	16,84-71,18	<0,001 <sup>a</sup>			
Tipos de tratamentos adjuvantes	RXT	Ref	-	-	Ref	-	-
	QT	0,74	0,32-1,69	0,478			
	QT+RXT	1,84	0,22-15,07	0,562			

Nº de protocolos quimioterápicos d,e,f,g,h	1	Ref	-	-	Ref	-	-
	2	4,06	2,00-8,32	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>	2,46	0,94-6,07	0,051
	≥3	8,59	3,07-24,03	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>	1,92	0,61-6,02	0,263
Suspensão do tratamento por toxicidade d,e,f,g,h	Não	Ref	-	-	Ref	-	-
	Sim	3,74	1,85-7,55	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>	1,75	0,71-4,27	0,217
Resposta ao tratamento d,e,f,g,h	Sim	Ref	-	-	Ref	-	-
	Não	37,53	5,11-275,51	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>	9,38	1,15-76,64	<b>0,037<sup>a</sup></b>
IMC <sup>c,d,e,f,g,h</sup>	Baixo peso	Ref	-	-	Ref	-	-
	Eutrofia	2,10	0,62-7,11	0,231	2,00	0,44-9,06	0,367
	Sobrepeso	1,74	0,50-6,00	0,374	0,69	0,16-2,87	0,612
IPN <sup>b,d</sup>	3º tercil (≥53,26)	Ref	-	-	Ref	-	-
	1º tercil (0-45,62)	1,03	0,49-2,13	0,937	1,17	0,40-3,36	0,767
	2º tercil (≥45,63-53,25)	0,69	0,29-1,59	0,384	1,33	0,51-3,41	0,554
RNL <sup>c,e</sup>	1º tercil (0-1,82)	Ref	-	-	Ref	-	-
	2º tercil (≥1,83-3,56)	1,28	0,55-2,96	0,568	1,36	0,52-3,55	0,524
	3º tercil (≥3,57)	1,99	0,90-4,39	0,085	0,83	0,28-2,43	0,741
RLM <sup>f</sup>	3º tercil (≥3,79)	Ref	-	-	Ref	-	-
	1º tercil (0-2,55)	2,79	1,26-6,18	<b>0,011<sup>a</sup></b>	1,33	0,47-3,76	0,588
	2º tercil (≥2,56-3,78)	1,23	0,50-3,02	0,652	1,46	0,52-4,07	0,468
RPL <sup>c,g</sup>	1º tercil (0-0,11)	Ref	-	-	Ref	-	-
	2º tercil (≥1,12-0,19)	1,07	0,45-2,53	0,869	0,76	0,26-2,18	0,611
	3º tercil (≥0,20)	1,74	0,79-3,81	0,162	0,75	0,26-2,20	0,613
IRIS <sup>c,h</sup>	1º tercil (0-988,58)	Ref	-	-	Ref	-	-
	2º tercil (≥988,59-2162,43)	1,33	0,57-3,08	0,499	0,90	0,36-2,24	0,824
	3º tercil (≥2162,44)	1,96	0,91-4,23	0,086	0,90	0,39-2,64	0,844
CEA <sup>d,e,f,g,h</sup>	1º tercil (0-1,99)	Ref	-	-	Ref	-	-
	2º tercil (≥2-6,18)	3,09	0,98-9,72	<b>0,053<sup>a</sup></b>	2,29	0,62-8,38	0,209
	3º tercil (≥6,19)	11,92	4,08-34,77	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>	4,05	1,09-15,01	<b>0,036<sup>a</sup></b>

IC, intervalo de confiança. HR, Razão de Risco. RXT, radioterapia. QT, quimioterapia. IMC, Índice de Massa Corporal. IPN, Índice de Prognóstico Nutricional. RNL, Razão Neutrófilo-Linfócito. RLM, Razão Linfócito-Monócito. RPL, Razão Plaqueta-Linfócito. IRIS, Índice de Resposta Inflamatória Sistêmica. CEA, Antígeno Carcinoembrionário. Ref, Referência.

<sup>a</sup> p<0,05.

<sup>b</sup>Variáveis baseadas na plausibilidade biológica.

<sup>c</sup>Variáveis com valor de p < 0,250 em regressões univariadas.

<sup>d,e,f,g,h</sup> Cinco modelos múltiplos foram realizados

<sup>d</sup>HR para análises de regressão multivariada de Cox foram ajustadas por sexo (feminino vs. masculino); localização tumoral (côlon direito vs. côlon esquerdo); estadiamento (estágio III vs. IV); nº de protocolos quimioterápicos (1 vs. 2 vs. ≥3); toxicidade (não vs. sim); resposta ao tratamento (sim vs. não); CEA (1º tercil vs. 2º tercil vs. 3º tercil) e IPN (3º tercil vs. 1º tercil vs. 2º tercil).

<sup>e</sup>HR para análises de regressão multivariada de Cox foram ajustadas por sexo (feminino vs. masculino); localização tumoral (côlon direito vs. côlon esquerdo); estadiamento (estágio III vs. IV); nº de protocolos quimioterápicos (1 vs. 2 vs. ≥3); toxicidade (não vs. sim); resposta ao tratamento (sim vs. não); CEA (1º tercil vs. 2º tercil vs. 3º tercil) e RNL (1º tercil vs. 2º tercil vs. 3º tercil).



<sup>f</sup>HR para análises de regressão multivariada de Cox foram ajustadas por sexo (feminino vs. masculino); localização tumoral (cólon direito vs. cólon esquerdo); estadiamento (estágio III vs. IV); n° de protocolos quimioterápicos (1 vs. 2 vs.  $\geq 3$ ); toxicidade (não vs. sim); resposta ao tratamento (sim vs. não); CEA (1° tercil vs. 2° tercil vs. 3° tercil) e RLM (3° tercil vs. 1° tercil vs. 2° tercil).

<sup>g</sup>HR para análises de regressão multivariada de Cox foram ajustadas por sexo (feminino vs. masculino); localização tumoral (cólon direito vs. cólon esquerdo); estadiamento (estágio III vs. IV); n° de protocolos quimioterápicos (1 vs. 2 vs.  $\geq 3$ ); toxicidade (não vs. sim); resposta ao tratamento (sim vs. não); CEA (1° tercil vs. 2° tercil vs. 3° tercil) e RPL (1° tercil vs. 2° tercil vs. 3° tercil).

<sup>h</sup>HR para análises de regressão multivariada de Cox foram ajustadas por sexo (feminino vs. masculino); localização tumoral (cólon direito vs. cólon esquerdo); estadiamento (estágio III vs. IV); n° de protocolos quimioterápicos (1 vs. 2 vs.  $\geq 3$ ); toxicidade (não vs. sim); resposta ao tratamento (sim vs. não); CEA (1° tercil vs. 2° tercil vs. 3° tercil) e IRIS (1° tercil vs. 2° tercil vs. 3° tercil).

## 7. DISCUSSÃO

Este estudo destacou importantes achados do RLM nos desfechos do tratamento adjuvante em pacientes com CCR. Observou-se que indivíduos com RLM no primeiro tercil (0-2,55) denotaram chance 5,00 vezes maior de recidiva ou metástase ( $p=0,016$ ) e um risco 1,94 vezes maior de óbito ( $p=0,030$ ). Esses resultados apontam que níveis mais baixos de RLM estão associados a um pior controle do câncer, possivelmente devido a um desequilíbrio imunológico, com menos linfócitos e mais monócitos, favorecendo um ambiente pró-tumoral.

Tan *et al.* (2018), em uma meta-análise de 35 estudos com 8.984 pacientes com câncer epitelial, incluindo CCR, confirmaram que RLM elevada está associada a melhor SG em CCR (HR=0,579; IC 95%: 0,516–0,650;  $p<0,001$ ). Utilizando pontos de corte entre 2,35 e 5,46 e estratificação em  $<3,0$  e  $\geq 3,0$ , os autores notaram uma redução na heterogeneidade estatística. A RLM elevada se correlacionou com melhor sobrevida em pacientes tratados com quimioterapia, cirurgia ou terapia combinada, mas a necessidade de mais pesquisas para ratificar sua aplicabilidade clínica foi destacada.

Corroborando com nossos achados, Lin *et al.* (2016) avaliaram a RLM como marcador prognóstico em pacientes com CCR metastático submetidos à quimioterapia FOLFOX. Com um ponto de corte de (3,11), pacientes com RLM  $\geq 3,11$  apresentaram maior sobrevida livre de progressão (SLP: 9,2 vs. 7,6 meses,  $p<0,001$ ) e SG: 19,4 vs. 16,6 meses,  $p<0,001$ ) comparados aos com RLM  $<3,11$ . A análise de Kaplan-Meier e regressão de Cox confirmou a RLM elevada como fator prognóstico independente para SLP e SG, indicando seu uso na previsão de resposta ao tratamento e planejamento terapêutico.

Kasahara *et al.* (2021) utilizaram protocolo diferente do nosso para avaliação do RLM e encontraram resultados similares. Eles investigaram o valor da RLM como preditor de prognóstico em pacientes com CCR avançado e ressecável. A análise incluiu 554 pacientes, divididos entre estágios II e III da doença, todos submetidos apenas à ressecção cirúrgica. O

valor de RLM utilizado para prever SG e SLD foi 2,77. Na análise multivariada de Cox, a RLM foi um fator prognóstico independente para SG, com um (HR:0,530; IC 95%: 0,334–0,842,  $p=0,007$ ). A RLM foi considerada um fator preditivo independente para, com significância estatística ( $p=0,03$ ), particularmente nos casos de metástase linfática, evidenciando que pacientes com alta RLM apresentavam menor probabilidade de recorrência.

Contrariando os desfechos da nossa pesquisa, Tan *et al.* (2024) avaliaram os valores prognósticos de apenas três marcadores inflamatórios (RNL, RPL e RLM) em pacientes com câncer gástrico tratados com inibidores de *checkpoint* imunológico. Níveis elevados de RNL e RPL foram associados a pior SG e SLD ( $p<0,05$ ), demonstrando prognóstico desfavorável, contrapondo-se aos nossos resultados. Em contraste, uma RLM alta correlacionou-se com melhora na SG e SLD ( $p<0,05$ ), sugerindo uma relação positiva entre níveis elevados de RLM e resposta ao tratamento.

Divergindo também de nossos achados, Cai *et al.* (2023) investigaram o valor prognóstico de um escore inflamação-nutrição (incluindo NLR, RPL, RLM, IRIS e CEA) em pacientes com CCR ressecável. A análise de Kaplan-Meier mostrou menor SG para pacientes com indicador sanguíneo baseado no IRIS elevado ( $p<0,001$ ), enquanto a análise de Cox indicou o escore como preditor independente para SG, com maior risco de mortalidade (HR: 2,51; IC 95%: 1,74-3,62;  $p<0,001$ ). Os resultados para os demais biomarcadores não foram estatisticamente significativos. A pesquisa deles analisou-os exclusivamente no período pré-cirúrgico, diferenciando-se de nosso protocolo.

Outros estudos discordantes são do Peng *et al.* (2017) e do Xie *et al.* (2022) que avaliaram o valor prognóstico do IPN em pacientes com CCR meramente no pré-cirúrgico, ambos utilizando um ponto de corte de 45. Os estudos indicaram que o IPN pré-operatório se correlaciona com SG e SLD, sendo um fator prognóstico independente. Peng *et al.* relataram um risco de mortalidade maior para pacientes com IPN baixo (HR: 2,21; IC 95%: 1,31-3,75;  $p=0,003$ ), enquanto Xie *et al.* observaram um (HR:1,89; IC 95%: 1,20-2,98;  $p=0,004$ ).

Mazaki *et al.* (2020) e Li *et al.* (2023) analisaram o valor prognóstico da NLR em pacientes com CCR. Ambos mostraram que NLR elevada está associada a pior prognóstico. Mazaki *et al.* analisaram 375 pacientes com CCR submetidos apenas à cirurgia e, com NLR  $<3,0$ , observaram melhor SG (94,5% vs. 87,0%,  $p=0,042$ ) e SLD (87,8% vs. 77,9%,  $p=0,032$ ) em 5 anos. Li *et al.* conduziram uma meta-análise em pacientes com metástase hepática, onde NLR elevada aumentou o risco de mortalidade em (HR: 1,64; IC: 1,41-1,91;  $p<0,001$ ) e de progressão da doença (HR: 1,52; IC: 1,30-1,78;  $p<0,001$ ).

Yazici *et al.* (2024) averiguaram o IRIS como marcador diagnóstico e prognóstico em 104 pacientes com câncer retal, comparando-os a um grupo controle de 99 pacientes. Com um ponto de corte de 1,38 ng/ml, os pacientes com IRIS acima desse valor apresentaram pior SG e maior taxa de complicações pós-operatórias ( $p=0,004$ ), inferiram o potencial do IRIS como marcador prognóstico no câncer retal. Em sua pesquisa, os monócitos, linfócitos e neutrófilos foram considerados somente para o cálculo do índice IRIS e os pacientes foram tratados unicamente por meio de intervenção cirúrgica.

Pu *et al.* (2024) e Udagawa *et al.* (2024) corroboram com nossos achados. Pu *et al.* destacaram a eficácia do CEA elevado na seleção de pacientes com CCR em estágio II para quimioterapia adjuvante. Eles observaram que pacientes com níveis pós-operatórios de  $CEA \geq 5$  apresentaram uma taxa de recorrência significativamente maior em comparação aos com níveis normais ( $p < 0,01$ ) e identificaram o CEA elevado como um preditor independente de pior SLD (HR = 2,5; IC 95%: 1,5-4,1;  $p < 0,001$ ).

Por sua vez, Udagawa *et al.* analisaram o valor clínico do CEA em pacientes com CCR estágio III após cirurgia e quimioterapia adjuvante. Eles encontraram que níveis elevados de CEA pós-cirúrgicos estavam associados a um risco significativamente maior de recorrência e mortalidade em comparação com aqueles com níveis inferiores ( $p < 0,05$ ). O estudo de Pu *et al.* diverge do nosso quanto ao momento da coleta do CEA, realizada no período pré-cirúrgico, enquanto Udagawa *et al.* mensuraram o CEA no período perioperatório e após a terapia adjuvante.

Fan *et al.* (2020) exploraram o impacto dos níveis de CEA pós-operatório em pacientes com CCR. O ponto de corte foi também de 5 ng/mL, mostrando que pacientes com CEA elevado três semanas após a cirurgia tinham maior risco de recorrência e pior SG, reforçando o valor do CEA pós-operatório como marcador prognóstico em pacientes com CCR estágio III, o que ratifica nosso achado. Todavia, no estudo deles, o CEA não foi avaliado no cenário do tratamento adjuvante.

Contudo, estudos de corte sugerem que o valor prognóstico isolado do CEA pré-operatório é relativamente limitado. Embora o CEA seja amplamente utilizado para estimar o risco de recidiva e sobrevida, sua eficácia como preditor isolado é modesta. Dessa forma, seu uso é mais eficaz quando combinado com outros fatores prognósticos, proporcionando uma avaliação mais precisa do risco de progressão da doença (KIM *et al.*, 2021; ZHAO, CHEN, XU, 2023).

Este estudo apresenta limitação inerente ao delineamento retrospectivo, que está sujeito a riscos de incompletude e imprecisão, podendo comprometer a integridade das

informações. No entanto, a pesquisa contribui de forma significativa ao investigar a atuação dos biomarcadores no contexto do tratamento adjuvante, uma área ainda pouco explorada, oferecendo novas perspectivas para o prognóstico no CCR.

Destaca-se a revelância do RLM como indicador do estado inflamatório e imunológico dos pacientes, o que reforça seu valor como um biomarcador clínico robusto na estimativa da progressão da doença. O RLM pode, assim, servir como uma ferramenta prática e acessível para a estratificação de risco, além de auxiliar no suporte das decisões terapêuticas para pacientes com CCR submetidos ao tratamento adjuvante.

## 8. CONCLUSÃO

Este trabalho demonstrou que indivíduos com RLM no primeiro tercil apresentaram uma probabilidade significativamente maior de recidiva ou metástase, bem como um risco elevado de mortalidade, indicando a importância do RLM para estratificação de risco. Além disso, pacientes com níveis elevados de CEA ( $\geq 6,19$ ) evidenciaram um risco aumentado de recidiva, metástase e mortalidade, reiterando a função do CEA como marcador prognóstico. Assim, a RLM e o CEA destacam-se como biomarcadores preditores efetivos de pior prognóstico e sobrevida de pacientes com CCR submetidos à terapia antineoplásica adjuvante.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AKAGI, T.; INOMATA, M. Essential Updates 2018/2019: Essential advances in surgical and adjuvant therapies for colorectal cancer. **Annals of Gastroenterology and Surgery**, v. 4, p. 39–46, 2020.

ALHILFI *et al.* Colorectal cancer epidemiology and clinical study. **Coloproctology**, v. 39, n. 02, p. 159–162, 2019.

ALZHRANI, S.; AL DOGHAITHER, H.; AL-GHAFARI, A. General insight into cancer: an overview of colorectal cancer (review). **Molecular and Clinical Oncology**, v. 15, n. 6, p. 1, 2021.

AMERICAN CANCER SOCIETY. 2024. Disponível em: <https://www.cancer.org/>. Acesso em: 23 ago. 2024.

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

ARGILÉS *et al.* Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. **Annals of Oncology**, v. 31, p. 1291–1305, 2020.

ARMINGOL, E.; OFFICER, A.; HARISMENDY, O.; LEWIS, N. E. Deciphering cell-cell interactions and communication from gene expression. **Nature Reviews Genetics**, v. 22, p. 71–88, 2021.

ARNOL *et al.* Modeling cell-cell interactions from spatial molecular data with spatial variance component analysis. **Cell Reports**, v. 29, p. 202–211.e6, 2019.

ARNOLD *et al.* Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. **Gut**, v. 71, n. 8, p. 1181–1189, 2022.

BANIAS *et al.* From dukes-MAC staging system to molecular classification: evolving concepts in colorectal cancer. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, p. 9455–9948, 2022.

BENSON *et al.* Colon cancer, version 2.2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology. **Journal of the National Comprehensive Cancer Network**, v. 19, p. 329–359, 2021.

BOSSI *et al.* The spectrum of malnutrition/cachexia/sarcopenia in oncology according to different cancer types and settings: a narrative review. **Nutrients**, v. 13, p. 1980, 2021.

BOTTERI *et al.* Smoking and colorectal cancer risk, overall and by molecular subtypes: A meta-analysis. **The American Journal of Gastroenterology**, v. 115, n. 12, p. 1940–1949, 2020.

BRADSHAW, P. T. Body composition and cancer survival: a narrative review. *British Journal of Cancer*, v. 130, p. 176–183, 2024.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Estimativa 2023**. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa>. Acesso em: 03 dez. 2023.

BRIANNA, Lee, S. H. Chemotherapy: how to reduce its adverse effects while maintaining the potency? *Medical Oncology*, v. 40, p. 88, 2023.

CACCIALANZA *et al.* Nutritional management in oncology: A multidisciplinary approach. *Journal of Cancer*, v. 12, n. 10, p. 2845-2855, 2021.

CAI *et al.* Prognostic analysis combining histopathological features and clinical information to predict colorectal cancer survival from whole-slide images. *Digestive Diseases and Sciences*, v. 69, p. 2985–2995, 2024.

CAI *et al.* Preoperative inflammation and nutrition-based comprehensive biomarker for predicting prognosis in resectable colorectal cancer. *Frontiers in Oncology*, v. 13, p. 1279487, 2023.

CANLI *et al.* Myeloid cell-derived reactive oxygen species induce epithelial mutagenesis. *Cancer Cell*, v. 32, p. 869–883.e5, 2017.

CEPRNJA *et al.* Prognostic significance of lymphocyte infiltrate localization in triple-negative breast cancer. *Journal of Personalized Medicine*, v. 12, 2022.

CAVAGNARI *et al.* Impact of genetic mutations and nutritional status on the survival of patients with colorectal cancer. *BMC Cancer*, v. 19, n. 1, p. 644, 2019.

CHAN *et al.* The lymphocyte monocyte ratio is a superior predictor of overall survival compared to established biomarkers of resectable colorectal cancer. *Annals of Surgery*, v. 265, n. 3, p. 539–546, 2017.

CHIEFER *et al.* Systematic review of prognostic role of blood cell ratios in patients with gastric cancer undergoing surgery. *Diagnostics*, v. 12, p. 593, 2022.

CHONG, R. C.; ONG, M. W.; TAN, K. Y. Managing elderly with colorectal cancer. *Journal of Gastrointestinal Oncology*, v. 10, p. 1266–1273, 2019.

CORTELLINI *et al.* A multicenter study of body mass index in cancer patients treated with anti-PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitors: when overweight becomes favorable. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, v. 7, p. 57, 2019.

CORTELLINI *et al.* Baseline BMI and BMI variation during first-line pembrolizumab in NSCLC patients with a PD-L1 expression  $\geq 50\%$ : a multicenter study with external validation. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, v. 8, e001403, 2020.

CORTELLINI *et al.* Another side of the association between body mass index (BMI) and clinical outcomes of cancer patients receiving programmed cell death protein-1 (PD-

1)/Programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) checkpoint inhibitors: A multicentre analysis of immune-related adverse events. **European Journal of Cancer**, v. 128, p. 17–26, 2020.

CRAIG *et al.* Immune status is prognostic for poor survival in colorectal cancer patients and is associated with tumour hypoxia. **British Journal of Cancer**, v. 123, n. 8, p. 1280–1288, 2020.

DOBIE, C.; SKROPETA, D. Insights into the role of sialylation in cancer progression and metastasis. **British Journal of Cancer**, v. 124, p. 76–90, 2021.

DOMINIAK, A.; CHEŁSTOWSKA, B.; OLEJARZ, W.; NOWICKA, G. Communication in the cancer microenvironment as a target for therapeutic interventions. **Cancers**, v. 12, p. 1232, 2020.

DUELAND *et al.* Long-term survival, prognostic factors, and selection of patients with colorectal cancer for liver transplant: A nonrandomized controlled trial. **JAMA Surgery**, v. 158, n. 9, e232932, 2023.

FAN *et al.* A novel prognostic model incorporating carcinoembryonic antigen in the 3-week or longer postoperative period for stage III colon cancer: a multicenter retrospective study. **Frontiers in Oncology**, v. 10, p. 566784, 2020.

FERNANDES *et al.* Cancer-associated thrombosis: the when, how and why. **European Respiratory Review**, v. 28, n. 151, p. 180119, 2019.

FINLAY *et al.* Colorectal cancer: epidemiology, risk factors, and protective factors. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/colorectal-cancer-epidemiologyrisk-factors-and-protective-factors>. Acesso em: 24 nov. 2023.

FU *et al.* The platelet to lymphocyte ratio is a potential inflammatory marker predicting the effects of adjuvant chemotherapy in patients with stage II colorectal cancer. **BMC Cancer**, v. 21, p. 792, 2021.

FUCHS *et al.* Assessment of tumor-infiltrating lymphocytes using international TILs working group (ITWG) system is a strong predictor of overall survival in colorectal carcinoma: a study of 1034 patients. **American Journal of Surgical Pathology**, v. 44, n. 4, p. 536-544, 2020.

GE *et al.* A novel scoring system in predicting prognosis after adjuvant FOLFOX chemotherapy in gastric cancer. **Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals**, v. 38, n. 6, p. 388-395, 2023.

GROTNEY *et al.* Duration of adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer. **New England Journal of medicine**, v. 378, p. 1177-1188, 2018.

GUINTER *et al.* Prospective association of energy balance scores based on metabolic biomarkers with colorectal cancer risk. **Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention**, v. 29, n. 5, p. 974–981, 2020.

HARIYANTO, T. I.; KURNIAWAN, A. Cachexia in cancer patients: systematic literature review. **Asian Journal of Oncology**, v. 6, p. 107–115, 2020.



HEINZEL *et al.* The regulation of lymphocyte activation and proliferation. **Current Opinion in Immunology**, v. 51, p. 32, 2018.

HANAHAN, D. Hallmarks of cancer: new dimensions. **Cancer Discovery**, v. 12, p. 31–46, 2022.

HYUNA *et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA Cancer J Clin**, v. 71, p. 209–249, 2021.

ILLIAN *et al.* Current status, distribution, and future directions of natural products against colorectal cancer in Indonesia: a systematic review. **Molecules**, v. 26, n. 16, p. 4984, 2021.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). **ABC do câncer**: abordagens básicas para o controle do câncer. 6. ed. rev. atual. Rio de Janeiro: INCA, 2020.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC). **IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans**, volume 114. 2018. Disponível em: <https://www.iarc.who.int/iarc-monographs-volume-114-evaluation-of-consumption-of-red-meat-and-processed-meat/>. Acesso em: 20 ago. 2024.

ISEKI *et al.* The impact of the preoperative peripheral lymphocyte count and lymphocyte percentage in patients with colorectal cancer. **Surg Today**, v. 47, n. 6, p. 743–54, 2017.

ITOH *et al.* Impact of immune response on outcomes in hepatocellular carcinoma: association with vascular formation. **Hepatology**, v. 72, n. 6, p. 1987–99, 2020.

JUTHANI, R.; PUNATAR, S.; MITTRA, I. New light on chemotherapy toxicity and its prevention. **BJC Rep**, v. 2, p. 41, 2024.

KASAHARA *et al.* Preoperative lymphocyte-to-monocyte ratio in the prognostication of advanced resectable colon cancer: a retrospective observational study. **Indian Journal of Surgical Oncology**, v. 12, p. 498–506, 2021.

KEKRE, N.; CONNORS, J. M. Venous thromboembolism incidence in hematologic malignancies. **Blood Reviews**, v. 33, p. 24–32, 2019.

KELLER, D. S.; BERHO, M.; PEREZ, R. O. et al. The multidisciplinary management of rectal cancer. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v. 17, p. 414–429, 2020.

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

KIM, H. R.; JOO, J. I.; LIM, S. W.; OH, B. Y. Prognostic value of carcinoembryonic antigen levels before and after curative surgery in colon cancer patients. **Annals of Surgical Treatment and Research**, v. 100, p. 33–41, 2021.

KUBRAK *et al.* Prevalence and prognostic significance of malnutrition in patients with cancers of the head and neck. **Clin. Nutr.**, v. 39, p. 901–909, 2020.

LAI *et al.* Short-term outcomes of complete mesocolic excision versus D2 dissection in patients undergoing laparoscopic colectomy for right colon cancer (RELARC): a randomised, controlled, phase 3, superiority trial. **The Lancet Oncology**, v. 22, n. 3, p. 391-401, 2021.

LI *et al.* Prognostic value of platelet-to-lymphocyte ratio in colorectal cancer: a large cohort study in a single Chinese institution. **Frontiers in Oncology**, v. 11, p. 607584, 2021.

LI *et al.* Neutrophil-to-lymphocyte ratio, monocyte-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio associated with 28-day all-cause mortality in septic patients with coronary artery disease: a retrospective analysis of MIMIC-IV database. **BMC Infect Dis**, v. 24, p. 749, 2024.

LI *et al.* Prognostic role of the nutritional index prognosis in pancreatic cancer: a meta-analysis. **Nutr Cancer**, v. 71, p. 207-13, 2019.

LI *et al.* Albumin to fibrinogen ratio and fibrinogen to pre-albumin ratio are economical, simple and promising prognostic factors for solid malignancy. **J Thorac Dis**, v. 11, Suppl S15, p. S2036–S2038, 2019.

LI *et al.* The prognostic utility of preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) in patients with colorectal liver metastasis: a systematic review and meta-analysis. **Cancer Cell International**, v. 23, p. 39, 2023.

LIAO *et al.* The role of platelets in the regulation of tumor growth and metastasis: the mechanisms and targeted therapy. **MedComm**, v. 4, e350, 2023.

LIN *et al.* Prognostic significance of the pre-chemotherapy lymphocyte-to-monocyte ratio in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer receiving FOLFOX chemotherapy. **Chin J Cancer**, v. 35, p. 5, 2016.

LIN *et al.* Preoperative Platelet-to-Lymphocyte Ratio and Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as Prognostic Markers in Colorectal Cancer: A Single-Institution Retrospective Cohort Study. **International Journal of Colorectal Disease**, v. 37, n. 3, p. 507-517, 2022.

LIU *et al.* Nanoparticles advanced from preclinical studies to clinical trials for lung cancer therapy. **Cancer Nanotechnology**, v. 14, p. 28, 2023.

LIU *et al.* Neutrophil-lymphocyte ratio plus prognostic nutritional index predicts the outcomes of patients with unresectable hepatocellular carcinoma after transarterial chemoembolization. **Sci Rep**, v. 7, p. 13873, 2017.

LIU, K.Y.; NING, Z.C. Roles of platelets in tumor metastasis. **Chin J Biochem Mol Biol**, v. 38, n. 8, p. 1006-1014, 2022

LOCKER *et al.* ASCO 2006: update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. **J Clin Oncol**, v. 24, p. 5313–27, 2006.

MATIELLO *et al.* Impacts of post-radiotherapy lymphocyte count on progression-free and overall survival in patients with stage III lung cancer. **Thorac Cancer**, v. 11, n. 11, p. 3139–44, 2020.

MAZAKI *et al.* Neutrophil-to-lymphocyte ratio is a prognostic factor for colon cancer: a propensity score analysis. **BMC Cancer**, v. 20, p. 922, 2020.

McLANE, L.M.; ABDEL-HAKEEM, M.S.; WHERRY, E.J. CD8 T cell exhaustion during chronic viral infection and cancer. **Annu Rev Immunol**, v. 37, p. 457-495, 2019.

MORGAN *et al.* Global burden of colorectal cancer in 2020 and 2040: incidence and mortality estimates from GLOBOCAN. **Gut**, v. 72, p. 338-344, 2023.

MOSCA *et al.* Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) in NSCLC, Gastrointestinal, and Other Solid Tumors: Immunotherapy and Beyond. **Biomolecules**, v. 13, p. 1803, 2023.

MULDER *et al.* Venous thromboembolism in cancer patients: a population-based cohort study. **Blood**, v. 137, n. 14, p. 1959-1969, 2021.

MUSCARITOLI *et al.* ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. **Clinical Nutrition**, v. 40, p. 2898–2913, 2021.

NAKAMURA *et al.* IgE activates monocytes from cancer patients to acquire a pro-inflammatory phenotype. **Cancers (Basel)**, v. 12, n. 11, p. 3376, 2020.

NANNAN *et al.* Prognostic values of preoperative inflammatory and nutritional markers for colorectal cancer. **Cirurgical Oncology**, 2020.

NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK (NCCN) Guidelines Insights: Colorectal Cancer Screening, Version 1.2024. **JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network**, v. 22, n. 7, 2024. Disponível em: [https://jnccn.org/configurable/content/journals\\$002fjnccn\\$002f22\\$002f7\\$002farticle-p438.xml](https://jnccn.org/configurable/content/journals$002fjnccn$002f22$002f7$002farticle-p438.xml). Acesso em: 24 set. 2024.

NAVI, B. B. et al. Risk of arterial thromboembolism in patients with cancer. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 70, n. 8, p. 926-938, 2017.

NIKOLOUZAKIS *et al.* Effect of systemic treatment on the micronuclei frequency in the peripheral blood of patients with metastatic colorectal cancer. **Oncology Letters**, v. 17, n. 3, p. 2703–2712, 2019.

NUMAKURA *et al.* The lymphocyte-to-monocyte ratio as a significant inflammatory marker associated with survival of patients with metastatic renal cell carcinoma treated using nivolumab plus ipilimumab therapy. **International Journal of Clinical Oncology**, v. 29, p. 1019–1026, 2024.

PENG, J. et al. Prognostic value of preoperative prognostic nutritional index and its associations with systemic inflammatory response markers in patients with stage III colon cancer. **Chinese Journal of Cancer**, v. 36, p. 96, 2017.

PIENING et al. Obesity-related T cell dysfunction impairs immunosurveillance and increases cancer risk. **Nature Communications**, v. 15, p. 2835, 2024.

PILOTTO *et al.* Nutritional support in lung cancer: Time to combine immunonutrition with immunotherapy? **Nutrition**, v. 98, 2022.

PU *et al.* Elevated postoperative carcinoembryonic antigen guides adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer: a multicentre cohort retrospective study. **Scientific Reports**, v. 14, p. 6889, 2024.

RUGAMBWA *et al.* Neutrophil–lymphocyte ratio and platelet–lymphocyte ratio as potential predictive markers of treatment response in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. **Frontiers in Oncology**, v. 13, p. 1181248, 2023.

SADEGHI *et al.* Cancer cachexia: diagnosis, assessment, and treatment. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, v. 127, p. 91-104, 2018.

SAFIRI *et al.* The global, regional, and national burden of colorectal cancer and its attributable risk factors in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017. **Lancet Gastroenterology & Hepatology**, v. 4, n. 12, p. 913–933, 2019.

SAHAI *et al.* A framework for advancing our understanding of cancer-associated fibroblasts. **Nature Reviews Cancer**, v. 20, p. 174–186, 2020.

SAKIN *et al.* Mean platelet volume and platelet distribution width correlates with prognosis of early colon cancer. **Journal of BUON**, v. 25, n. 1, p. 227-239, 2020.

SALAMA *et al.* Nanotechnology in leukemia: diagnosis, efficient-targeted drug delivery, and clinical trials. **European Journal of Medical Research**, v. 28, p. 566, 2023.

SCHMITT, M.; GRETEN, F. R. The inflammatory pathogenesis of colorectal cancer. **Nature Reviews Immunology**, v. 21, n. 10, p. 653–667, 2021.

SCHONKEREN *et al.* The emerging role of nerves and glia in colorectal cancer. **Cancers**, v. 13, p. 152, 2021.

SHAFQAT *et al.* How neutrophils shape the immune response: reassessing their multifaceted role in health and disease. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, p. 17583, 2023.

SHARMA *et al.* LILRB4 suppresses immunity in solid tumors and is a potential target for immunotherapy. **Journal of Experimental Medicine**, v. 218, n. 7, p. e2020181, 2021.

SHINKINS *et al.* The diagnostic accuracy of a single CEA blood test in detecting colorectal cancer recurrence: Results from the FACS trial. **PLOS ONE**, v. 12, e0171810, 2017.

SI *et al.* The association of inflammatory biomarkers with clinical outcomes in diabetic retinopathy participants: data from NHANES 2009–2018. **Diabetology & Metabolic Syndrome**, v. 16, p. 181, 2024.

SIEGEL *et al.* Cancer statistics, 2022. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 72, p. 7–33, 2022.

SUNG *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. 70, p. 7-33, 2021.

TAIEB, J.; ANDRÉ, T.; AUCLIN, E. Refining adjuvant therapy for non-metastatic colon cancer: new standards and perspectives. **Cancer Treatment Reviews**, v. 75, p. 1–11, 2019.

TAN *et al.* Prognostic value of inflammatory markers NLR, PLR, and LMR in gastric cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a meta-analysis and systematic review. *Frontiers in Immunology*, v. 15, p. 1408700, 2024.

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

TANG *et al.* The value of geriatric nutritional risk index in evaluating postoperative complication risk and long-term prognosis in elderly colorectal cancer patients. **Cancer Management and Research**, v. 12, p. 165–175, 2020.

THALLINGER *et al.* Limitations of cancer care in Central and South-Eastern Europe: results of the international conference organized by the Central European Cooperative Oncology Group (CECOG). **Journal of Health Inequalities**, v. 6, p. 139–152, 2020.

TURAN, Y. B. The prognostic importance of the pan-immune-inflammation value in patients with septic shock. *BMC Infectious Diseases*, v. 24, p. 69, 2024.

TOMA *et al.* Colorectal cancer biomarkers: a new trend in early diagnosis. **Current Health Sciences Journal**, v. 44, n. 2, p. 140, 2018.

TOSHIO *et al.* Effect of the lymphocyte-to-monocyte ratio on the prognosis of patients with obstructive colorectal cancer with a colonic stent: a retrospective multicenter study in Japan. **Surgical Today**, 10 jun. 2024.

UDAGAWA *et al.* Clinical utility of the carcinoembryonic antigen level in patients with stage III colon cancer after surgery and adjuvant chemotherapy. **Surgical Today**, v. 54, p. 692–701, 2024.

VALLE *et al.* Genetic predisposition to colorectal cancer: syndromes, genes, classification of genetic variants and implications for precision medicine. **Journal of Pathology**, v. 247, p. 574-588, 2019.

YAZICI *et al.* Should we consider Systemic Inflammatory Response Index (SIRI) as a new diagnostic marker for rectal cancer? **Discovery Oncology**, v. 15, p. 44, 2024.

XIE *et al.* Prognostic value of prognostic nutritional index in patients with colorectal cancer undergoing surgical treatment. **Frontiers in Nutrition**, v. 9, p. 794489, 2022.

ZHANG *et al.* Prognostic values of preoperative inflammatory and nutritional markers for colorectal cancer. **Frontiers in Oncology**, v. 10, 2020.

ZHANG, Y.; LV, L.; TIAN, J.; LI, Z. The role of platelets in tumor angiogenesis and metastasis. **Journal of Hematology & Oncology**, v. 13, p. 43, 2020.

ZHAO, Y.; CHEN, S.; XU, Y. Prognostic value of preoperative CEA in colorectal cancer: a meta-analysis of observational studies. **World Journal of Surgical Oncology**, v. 21, n. 1, p. 120, 2023.

## APÊNDICE A – FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS

### INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER – INCA

**\*\*QT/RT\*\*** Pesquisa: Relação entre estado nutricional, marcadores inflamatórios, desfechos clínicos e sobrevida em pacientes com câncer colorretal.

#### Formulário para coleta de dados

Código: |\_\_|\_\_|\_\_| Iniciais do paciente: \_\_\_\_\_ Matrícula: \_\_\_\_\_

Data do diagnóstico: \_\_\_\_\_ Data da cirurgia: \_\_\_\_\_

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

Tratamento Adjuvante ( 24 ) RXT ( 25 ) QT

( 26 ) RXT e QT ( 210 ) IMUNOTERAPIA

**Programação RXT.** Sessões: \_\_\_\_\_ Dose: \_\_\_\_\_ Data Início \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ \*\* Data fim \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**Programação RXT.** Sessões: \_\_\_\_\_ Dose: \_\_\_\_\_ Data Início \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ \*\* Data fim \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**Programação RXT.** Sessões: \_\_\_\_\_ Dose: \_\_\_\_\_ Data Início \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ \*\* Data fim \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**Resposta à terapia:** Sim (211) Não(212) Remissão completa (213). Quanto reduziu? \_\_\_\_\_

Aversões ao tto: \_\_\_\_\_:

**Protocolo QT inicial / 1ª linha.** Ciclos: \_\_\_\_\_ Data Início \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ \*\* Data fim \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

(202) FOLFOX (203) FOLFIRI (204) CAPOX/XELOX (205) FLOX

(206) 5-FU / Leucovorin (207) QUASAR (208) M-FLOX (209) Outros. Qual: \_\_\_\_\_

Dosagem: \_\_\_\_\_ Aversões ao tto: \_\_\_\_\_:

**Resposta à terapia:** Sim (211) Não(212) Remissão completa (213).

**Protocolo QT 2ª linha.** Ciclos: \_\_\_\_\_ Data Início \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ \*\* Data fim \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Motivo: \_\_\_\_\_

(202) FOLFOX (203) FOLFIRI (204) CAPOX/XELOX (205) FLOX

(206) 5-FU / Leucovorin (207) QUASAR (208) M-FLOX (209) Outros. Qual: \_\_\_\_\_

Dosagem: \_\_\_\_\_ Aversões \_\_\_\_\_ ao  
tto: \_\_\_\_\_

**Resposta à terapia:** Sim (211) Não(212) Remissão completa (213)

**Protocolo QT 3ª linha.** Ciclos: \_\_\_\_\_ Data Inicio \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ \*\* Data fim \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Motivo: \_\_\_\_\_

(202) FOLFOX (203) FOLFIRI (204) CAPOX/XELOX (205) FLOX

(206) 5-FU / Leucovorin (207) QUASAR (208) M-FLOX (209) Outros. Qual: \_\_\_\_\_

Dosagem: \_\_\_\_\_ Aversões \_\_\_\_\_ ao  
tto: \_\_\_\_\_

**Resposta à terapia:** Sim (211) Não(212) Remissão completa (213)

**Protocolo QT+RXT:** Dosagem: \_\_\_\_\_

Ciclos: \_\_\_\_\_ Qual Protocolo QT: \_\_\_\_\_ Data Inicio \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ \*\* Data  
fim \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

**Resposta à terapia:** Sim (211) Não(212) Remissão completa (213)

**Protocolo Imunoterapia:** Dosagem: \_\_\_\_\_ Qual Protocolo: \_\_\_\_\_

Ciclos: \_\_\_\_\_ Data Inicio \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ \*\* Data fim \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

**Resposta à terapia:** Sim (211) Não(212) Remissão completa (213)

**Fez quantos protocolos:** 1 (214) 2 (215) 3 (216) >3 (217)

Tratamento paliativo: ( 80 ) NÃO ( 81 ) SIM Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Doença Residual Pós-Adjuvância: ( 68 ) NÃO ( 69 ) SIM Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

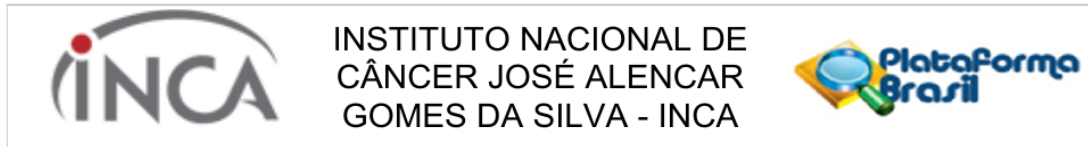
Recidiva Pós-Adjuvância: ( 70 ) NÃO ( 71 ) SIM Se sim: ( 72 ) Recidiva locorregional (73) Recidiva metastática



	Data recidiva: ____/____/____	Localização: _____
<p>Possui Invasão tecidual Pós-Adjuvância: ( 86 ) NÃO ( 87 ) SIM</p> <p>Possui invasão linfonodal Pós-Adjuvância: ( 88 ) NÃO ( 89 ) SIM</p> <p>Óbito: Não (76) Sim (77) Data: ____/____/____</p>		

	Variáveis	Mês antes da Adjuvância
Data ____/____/____	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	<b>Estádio 0:</b> ( 111 ) Tis N0 M0 <b>Estádio I:</b> ( 112 ) T1 N0 M0 <b>Estádio II:</b> ( 113 ) T2 N0 M0 <b>Estádio III:</b> ( 114 ) T1 N1 M0 ( 115 ) T2 N1 M0 ( 116 ) T3 N0 M0 ( 117 ) T3 N1 M0 <b>Estádio Iva:</b> ( 118 ) T1 N2 M0 ( 119 ) T2 N2 M0 ( 120 ) T3 N2 M0 ( 121 ) T4a N0 M0 ( 122 ) T4a N1 M0 ( 123 ) T4a N2 M0 <b>Estádio Ivb:</b> ( 124 ) T4b Qualquer N M0 ( 125 ) Qualquer T N3 M0 <b>Estádio Ivc:</b> ( 126 ) Qualquer T Qualquer N M1
	Presença de Metástase no momento da Adjuvância?	( 127 ) Sim ( 128 ) Não Local: _____
	Performance status de Karnofsky (PS)	( 131 ) 0 ( 132 ) 1 ( 133 ) 2 ( 134 ) 3 ( 135 ) 4
Data ____/____/____	Linfócitos (/μl)	Valor: _____ /μl

	Monócito (/μl)	Valor: _____ /μl
	Leucócitos (/μl)	Valor: _____ /μl
	Neutrófilos (/μl)	Valor: _____ /μl
	Plaquetas (k/μl)	Valor: _____ k/μl
	Albumina (g/dL)	Valor: _____ g/dL
	PCR (mg/dl)	Valor: _____ mg/dl
	Glicose (mg/dl)	Valor: _____ mg/dl
	Hematócrito (%)	Valor: _____ %
	Hemoglobina (g/dl)	Valor: _____ g/ Dl
	CEA	

**ANEXO A – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA****PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DA EMENDA**

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

**Pesquisador:** Leonardo Borges Murad

**Área Temática:**

**Versão:** 5

**CAAE:** 00994818.4.0000.5274

**Instituição Proponente:** Hospital do Câncer I

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 3.826.638

**Apresentação do Projeto:**

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

**ANEXO B – COMPROMETIMENTO COM A PRIVACIDADE DOS DADOS**

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

**Pesquisador:** Leonardo Borges Murad

**Instituição:** Instituto Nacional de Câncer (INCA).

Os pesquisadores do presente projeto se comprometem a preservar a privacidade dos pacientes desta pesquisa, cujos dados serão coletados por meio de revisão de prontuários no INCA. As informações somente poderão ser divulgadas de forma anônima e serão mantidas no INCA - HCI, por um período de 5 anos após o término da pesquisa, sob responsabilidade do Leonardo Borges Murad. Após esse período os dados serão descartados. Este projeto foi revisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do INCA (CAAE: 00994818.4.0000.5274).

Rio de Janeiro, 15/05/2023



Leonardo Borges Murad  
Investigador Principal