



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

AMANDA CRISTINA RIBEIRO SILVA

**AVALIAÇÃO DO ÍNDICE PROGNÓSTICO NUTRICIONAL EM PACIENTES COM
DIAGNÓSTICO DE CÂNCER DE RETO NÃO METASTÁTICO ACOMPANHADOS
NO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNICAMP NO PERÍODO ENTRE OS ANOS
2000 A 2016**

CAMPINAS - SP
2021

AMANDA CRISTINA RIBEIRO SILVA

AVALIAÇÃO DO ÍNDICE PROGNÓSTICO NUTRICIONAL EM PACIENTES COM
DIAGNÓSTICO DE CÂNCER DE RETO NÃO METASTÁTICO ACOMPANHADOS
NO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNICAMP NO PERÍODO ENTRE OS ANOS
2000 A 2016

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências
Médicas da Universidade Estadual de Campinas
como parte do requisito exigidos para à obtenção do
título de Mestra em Ciência, na área da Oncologia.

ORIENTADOR: PROFESSOR DOUTOR JOSÉ BARRETO CAMPELLO
CARVALHEIRA

ESTE TRABALHO CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELA
ALUNA AMANDA CRISTINA RIBEIRO SILVA, E
ORIENTADA PELO PROF. DR JOSÉ BARRETO
CAMPELLO CARVALHEIRA.

CAMPINAS

2021

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Rosana Evangelista Poderoso - CRB 6652

Si38a Silva, Amanda Cristina Ribeiro, 1990-
Avaliação do índice prognóstico nutricional em pacientes com diagnóstico de câncer de reto não metastático acompanhados no hospital das clínicas da UNICAMP no período entre os anos 2000 a 2016 / Amanda Cristina Ribeiro Silva. – Campinas, SP : [s.n.], 2021.

Orientador: José Barreto Campello Carvalheira.

Dissertação (mestrado profissional) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Câncer de reto. 2. Índice nutricional prognóstico (INP). 3. Composição corporal. 4. Marcadores inflamatórios. I. Carvalheira, José Barreto Campello, 1971-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Evaluation of prognostic nutritional index in patients diagnosed with non-metastatic rectal cancer followed up at the UNICAMP clinics hospital from to 2000 to 2016

Palavras-chave em inglês:

Rectal cancer

Nutritional prognostic index

Body composition

Inflammatory markers

Área de concentração: Oncologia

Titulação: Mestra em Ciências

Banca examinadora:

José Barreto Campello Carvalheira [Orientador]

Denise Engelbrecht Zantut Wittmann

Marcelo Ferretti Fanelli

Data de defesa: 22-12-2021

Programa de Pós-Graduação: Assistência ao Paciente Oncológico

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0003-0366-7825>

Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/047841708417084297399>

**COMISSÃO EXAMINADORA DA DEFESA DE
MESTRADO**

AMANDA CRISTINA RIBEIRO SILVA

ORIENTADOR: Prof. Dr. José Barreto Campello Carvalheira

MEMBROS:

Prof. Dr. José Barreto Campello Carvalheira – Orientador

Prof. Dr. Marcello Ferretti Fanelli – Membro Titular

Prof^a. Dr^a. Denise Engelbrecht Zantut Wittmann – Membro Titular

Mestrado em Oncologia da Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros da
banca examinadora encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de
Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da Unidade.

Data da Defesa: 22/12/2021

Dedico este trabalho aos meus pais, meus
melhores amigos e maiores
incentivadores.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, motivo maior de tudo, por ter me conduzido e dado força para superar todos os desafios.

Ao professor José Barreto Campello Carvalheira, primeiro por aceitar a orientação deste trabalho e, segundo, pela paciência imensurável e pelos valiosos ensinamentos que me oportunizou. Meu sincero agradecimento e reconhecimento do seu talento.

Aos meus pais, Fred e Marlene, meus exemplos de sabedoria, dedicação, honestidade, fé e perseverança. Vocês são presentes de Deus. Amo-os infinitamente.

Ao meu marido, por me apoiar e me estimular a permanecer focada nos meus propósitos.

RESUMO

Introdução: O câncer de reto corresponde a uma das neoplasias mais comuns no Brasil e no mundo. O estado imunológico e nutricional basal dos pacientes é reconhecidamente importante nos desfechos oncológicos, embora não tenha sido avaliado na maioria das ferramentas prognósticas. O índice prognóstico nutricional (IPN) tem sido cada vez mais estudado como preditor de desfechos de sobrevida. Entretanto, são escassos os estudos que avaliam este índice em pacientes com câncer de reto. **Objetivo:** Analisar o impacto do índice prognóstico nutricional nos desfechos oncológicos em pacientes com câncer de reto não metastático submetidos a tratamento oncológico, além de avaliar os índices inflamatórios e a composição corporal desses pacientes. **Metodologia:** Trata-se de um estudo retrospectivo, transversal, analítico, realizado no ambulatório de Oncologia Clínica do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas, através da consulta de prontuários dos pacientes atendidos no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2016. A população desse estudo foi composta por pacientes com diagnóstico de carcinoma de reto estágio I, II e III tratados cirurgicamente, com ou sem tratamento quimioterápico neoadjuvante e adjuvante. **Resultados:** 298 pacientes compuseram essa análise, sendo 118 pacientes com baixo IPN e 180 com alto IPN. A sobrevida livre de doença mediana (SLDm) foi de 107,4 meses para os pacientes com alto IPN e de 24,5 meses para os pacientes com baixo IPN (HR 1,85; IC 1,30-2,62; $p=0,001$). A sobrevida global mediana (SGm) foi de 140,4 meses versus 75,3 meses, favorável para os pacientes com alto IPN (HR 1,67; IC 1,13-2,48; $p=0,011$). Para os pacientes que realizaram quimioterapia adjuvante, foi observado uma SLDm de 107,2 meses e para os que não realizaram quimioterapia adjuvante a SLDm foi de 30,6 meses (HR 2,36; IC 95% 1,23-2,78; $p<0,001$). Já a SGm do grupo que realizou quimioterapia adjuvante não foi atingida e a do grupo que não foi submetida a quimioterapia adjuvante foi de 54,4 meses ($p<0,001$). O baixo IPN esteve associado a redução de massa muscular, tecido adiposo subcutâneo, tecido adiposo visceral, mioesteatose e maior status inflamatório. **Conclusão:** Este estudo demonstrou que o IPN é uma ferramenta prognóstica para sobrevida global e sobrevida livre de doença em pacientes com câncer de reto localizado. Os pacientes com alto IPN submetidos a tratamento adjuvante obtiveram melhor sobrevida global e sobrevida livre de doença, quando comparado aos pacientes com baixo IPN.

PALAVRAS-CHAVE: câncer; reto; índice prognóstico nutricional; composição corporal; índice inflamatório.

ABSTRACT

Introduction: Rectal cancer is one of the most common neoplasms in Brazil and worldwide. The baseline immune and nutritional status of patients is known to be important in oncological outcomes, although it has not been assessed in most prognostic tools. The Prognostic Nutritional Index (PNI) has been increasingly studied as a predictor of survival outcomes. However, the studies that assess this index in patients with rectal cancer is scarce. **Objective:** To analyze the impact of the prognostic nutritional index on cancer outcomes in patients with non-metastatic rectal cancer undergoing cancer treatment, in addition to analyzing the inflammatory index and body composition of these patients. **Methodology:** This is an analytical cross-sectional retrospective study, carried out at the Oncology Outpatient Clinic of the Hospital das Clínicas of the State University of Campinas, by consulting the medical records of patients treated from January 2000 to December 2016. The study population consisted of patients diagnosed with stage I, II and III rectal carcinoma treated surgically, with or without neoadjuvant and adjuvant chemotherapy. **Results:** 298 patients comprised this analysis, 118 patients with low PNI and 180 with high PNI. The median disease-free survival (mDFS) was 107.4 months for patients with high PNI and 24.5 months for patients with low PNI (HR 1.85; CI 1.30-2.62; $p=0.001$). The median overall survival (mOS) was 140.4 months versus 75.3 months, favorable for patients with high PNI (HR 1.67; CI 1.13-2.48; $p=0.011$). For patients who underwent adjuvant chemotherapy, it was observed an mDFS of 107.2 months and. For patients who did not undergo adjuvant chemotherapy, the mDFS was 30.6 months (HR 2.36; 95% CI 1.23-2.78; $p<0.001$). The mOS of the group that underwent adjuvant chemotherapy was not reached and the mOS of the group that did not undergo adjuvant chemotherapy was 54.4 months ($p<0.001$). The low PNI was associated with reduced muscle mass, subcutaneous adipose tissue, visceral adipose tissue, myosteatosis and higher inflammatory status. **Conclusion:** This study demonstrated that the PNI is a prognostic tool for overall survival and disease-free survival in patients with local rectal cancer. The patients with a high PNI undergoing adjuvant treatment had a better overall survival and disease-free survival when compared to the patients with low PNI.

Keywords: cancer; rectum; nutritional prognostic index; body composition; inflammatory index.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 – Estadiamento do câncer colorretal adaptado do AJCC.....	29
Quadro 2 - Agrupamento prognóstico do câncer colorretal adaptado do AJCC.....	30
Quadro 3 - Resumo dos estudos que avaliam índice prognóstico nutricional em câncer colorretal.....	48
Figura 1 - Imagem simbólica que ilustra a análise de composição corporal a partir da tomografia computadorizada. Área de tecido adiposo subcutâneo (azul), intramuscular (verde) e visceral (amarelo), e área muscular (vermelho).....	52
Figura 2 - Fluxograma dos pacientes com câncer de reto atendidos no Hospital das Clínicas da UNICAMP no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2016.....	54
Figura 3 - Sobrevida livre de doença dos pacientes com câncer de reto de acordo com o Índice Prognóstico Nutricional. Ajustado pela idade, índice de comorbidade de Charlson, cirurgia de emergência, estágio e invasão perineural.....	60
Figura 4 - Sobrevida global dos pacientes com câncer de reto de acordo com o Índice Prognóstico Nutricional. Ajustado pela idade, índice de comorbidade de Charlson, cirurgia de emergência, estágio e invasão perineural.....	61
Figura 5 - Sobrevida livre de doença dos pacientes com câncer de reto submetidos a quimioterapia adjuvante.....	62
Figura 6 - Sobrevida global dos pacientes com câncer de reto submetidos a quimioterapia adjuvante.....	62
Figura 7 - Análise de subgrupo de sobrevida livre de doença (A) e sobrevida global (B) dos pacientes com câncer de reto de acordo com o índice prognóstico nutricional e o tratamento adjuvante.....	63

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Critérios diagnósticos da sarcopenia, obesidade visceral e mioesteatose.....	52
Tabela 2 - Características demográficas e patológicas de pacientes com câncer de reto estágio I-III de acordo com o índice prognóstico nutricional (IPN).....	55
Tabela 3 - Composição corporal e índices inflamatórios dos pacientes com câncer de reto de acordo com o IPN.....	57
Tabela 4 - Baixa massa muscular, baixa radiodensidade e obesidade visceral nos pacientes com câncer de reto de acordo com o índice prognóstico nutricional.....	59
Tabela 5 - Toxicidades graus III e IV apresentadas pelos pacientes submetidos a tratamento adjuvante e neoadjuvante de acordo com o índice prognóstico nutricional.....	60

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAS	-	Aspirina
AINES	-	Anti-inflamatórios não esteroidais
AJCC	-	American Joint Committee on Cancer
AMM	-	Atenuação muscular média
AMP	-	Adenosina 3,5-monofosfato
Anti-EGFR	-	Anti-receptor do fator de crescimento epidérmico
Anti-VEGF	-	Anti-fator de crescimento endotelial vascular
APC	-	<i>Adenomatous Polyposis Coli</i>
CCR	-	Câncer colorretal
CEA	-	Antígeno carcinoembrionário
CEP	-	Comitê de Ética em Pesquisa
cm²	-	Centímetro quadrado
CNS	-	Conselho Nacional de Saúde
DII	-	Doença inflamatória intestinal
DM	-	Diabetes mellitus
dMMR	-	Deficiência de mismatch repair
DNA	-	Ácido desoxirribonucleico
DP	-	Desvio padrão
DXA	-	Absorciometria de raio-X de energia dupla
EUA	-	Estados Unidos da América
GITSG	-	Gastrointestinal Tumor Study Group
HER2	-	Receptor de fator de crescimento humano epidérmico tipo 2
HU	-	Unidade de Hounsfield
IDH	-	Índice de Desenvolvimento Humano
IFN-γ	-	Interferon- γ
IGS	-	Índice de gordura subcutânea
IL-1	-	Interleucina-1
IL-6	-	Interleucina-6
IMC	-	Índice de massa corpórea
IME	-	Índice de musculo esquelético
INCA	-	Instituto Nacional do Câncer
IPN	-	Índice prognóstico nutricional
IQR	-	Intervalo interquarti

ITAV	-	Índice de gordura visceral.
LIMC	-	Lipídios intramiocelulares
LMF	-	Fator de mobilização de lipídios
LPL	-	Lipase lipoprotéica
m²	-	Metro quadrado
MGMT	-	O6-metilguanina-DNA metiltransferase
MMR	-	Mismatch repair
MSI	-	Instabilidade de microssatélite
MSI-H	-	Alta instabilidade de microssatélite
NCCN	-	National Comprehensive Cancer Network
NIH	-	<i>National</i> Institutes of Health
NPY	-	Neuropeptídeo Y
NR	-	Não reportado
PAF	-	Polipose adenomatosa familiar
PCR	-	Proteína C reativa
PET-TC	-	Tomografia por emissão de pósitrons
RLM	-	Razão entre linfócitos e monócitos
RNL	-	Razão entre neutrófilos e linfócitos
RNM	-	Ressonância nuclear magnética
RPL	-	Razão entre as plaquetas e linfócitos
SG	-	Sobrevida global
SGm	-	Sobrevida global mediana
SLD	-	Sobrevida livre de doença
SLDm	-	Sobrevida livre de doença mediana
SLP	-	Sobrevida livre de progressão
SMD	-	Radiodensidade musculoesquelética
TAIM	-	Tecido adiposo intermuscular
TAS	-	Tecido adiposo subcutâneo
TAV	-	Índice de gordura visceral
TC	-	Tomografia computadorizada
TNF-α	-	Fator de necrose tumoral- α
TNT	-	Tratamento neoadjuvante total
UICC	-	Union for International Cancer Control
UNICAMP	-	Universidade Estadual de Campinas

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
1.1 OBJETIVOS	16
1.1.1 Objetivo geral	16
1.1.2 Objetivo específico	16
1.2 HIPÓTESE	16
2 REFERENCIAL TEÓRICO	17
2.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS	17
2.2 EPIDEMIOLOGIA.....	17
2.3 FATORES DE RISCO	18
2.3.1 Fatores de risco não modificáveis	18
2.3.2 Fatores de risco modificáveis	20
2.4 FATORES DE PROTEÇÃO	22
2.5 FISIOPATOLOGIA	22
2.5.1 Alterações genéticas específicas do câncer colorretal	24
2.6 HISTOLOGIA	25
2.7 APRESENTAÇÃO CLÍNICA.....	26
2.8 DIAGNÓSTICO	27
2.9 ESTADIAMENTO	28
2.10 FATORES PROGNÓSTICOS	31
2.11 TRATAMENTO.....	32
2.11.1 Tratamento cirúrgico do câncer de reto	32
2.11.2 Tratamento neoadjuvante do câncer de reto	33
2.11.3 Tratamento adjuvante do câncer de reto	35
2.11.4 Tratamento do câncer colorretal metastático/recorrente	36
2.12 ESTADO NUTRICIONAL E IMUNOLÓGICO DO PACIENTE ONCOLÓGICO .	40
2.12.1 Caquexia do câncer	41
2.12.2 Sarcopenia	43
2.12.3 Mioesteatose	44
2.12.4 Marcadores inflamatórios	45
2.12.5 Índice prognóstico nutricional	46
3 METODOLOGIA	50
3.1 ANÁLISE ESTATÍSTICA	50

4 RESULTADOS	54
5 DISCUSSÃO	64
6 CONCLUSÃO	70
REFERÊNCIAS	71

1 INTRODUÇÃO

O câncer colorretal (CCR) é uma das neoplasias mais frequentes no Brasil¹ e no mundo.² Ao diagnóstico, em torno de 75 a 80% dos pacientes com CCR apresentam doença não metastática, ou seja, doença restrita ao sítio primário ou aos linfonodos regionais.² Nesses casos, o tratamento cirúrgico é a única modalidade de tratamento que possibilita a cura.²⁻⁵

Apesar da ressecção cirúrgica com intuito curativo, ainda há um risco de recorrência significativo^{2,6}, sendo necessário, em alguns casos, realizar tratamentos complementares, sejam eles neoadjuvante ou adjuvante.

O sistema de estadiamento TNM, do *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), é a ferramenta mais adequada e utilizada para definir o prognóstico e tratamento do paciente com câncer colorretal⁷. Contudo, a sobrevida global não é completamente explicada pelos estágios estabelecidos pelo TNM, ou até mesmo por outros fatores prognósticos atualmente empregados, sendo necessárias outras ferramentas capazes de auxiliar na avaliação prognóstica desses pacientes.⁷

O estado imunológico e nutricional basal dos pacientes não foi avaliado na maioria das ferramentas utilizadas para definir o prognóstico do paciente com câncer colorretal, apesar de já serem reconhecidos como importantes fatores nos pacientes oncológicos.⁷ O índice prognóstico nutricional (IPN), que leva em consideração o estado nutricional e imunológico do paciente, através de um cálculo que utiliza a albumina sérica e o número total de linfócitos, foi apontado por alguns estudos como uma potencial ferramenta prognóstica para alguns tipos de cânceres.⁸

Este estudo propõe-se a avaliar o índice prognóstico nutricional em pacientes com diagnóstico de câncer de reto não metastático que foram tratados no ambulatório de Oncologia Clínica da UNICAMP, a fim de compreender o impacto dessa ferramenta nos desfechos oncológicos.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo geral

O objetivo geral desse trabalho foi analisar o impacto do índice prognóstico nutricional em pacientes com câncer de reto estágio I, II e III submetidos a tratamento oncológico.

1.1.2 Objetivo específico

- a) Traçar os desfechos oncológicos de sobrevida global e sobrevida livre de doença em pacientes com câncer de reto após terem sido submetidos a tratamento oncológico, de acordo com índice prognóstico nutricional, a fim de avaliar esse score como ferramenta capaz de auxiliar a prever o prognóstico do paciente com câncer de reto;
- b) Avaliar a sobrevida livre de doença e a sobrevida global dos pacientes submetidos ou não a tratamento adjuvante, de acordo com índice prognóstico nutricional;
- c) Analisar a composição corporal dos pacientes selecionados para esse estudo, através da avaliação das tomografias de abdome, conforme o índice prognóstico nutricional. Da mesma forma, avaliar os índices inflamatórios.

1.2 HIPÓTESE

A hipótese desse estudo foi avaliar o índice prognóstico nutricional e sua influência em sobrevida global e sobrevida livre de doença em pacientes com câncer de reto não metastático, bem como comparar os dados já estabelecidos na literatura nacional e internacional com os observados nesse estudo, com intuito de compreender quais variáveis podem implicar nos resultados dessa análise.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS

O câncer colorretal abrange tumores malignos do intestino grosso e reto,⁹ corresponde a um dos tipos de tumores mais prevalentes no Brasil¹ e no mundo^{10,11} e está associado a uma alta taxa de morbimortalidade.¹⁰

Alguns dados, como os epidemiológicos e fatores de risco do câncer de reto são os mesmos do câncer de cólon, bem como alguns aspectos da abordagem terapêutica, e, por isso, essas entidades serão abordadas em conjunto em determinados momentos dessa revisão de literatura.

2.2 EPIDEMIOLOGIA

O câncer colorretal ocupa a segunda causa de câncer em homens e mulheres no Brasil, excluindo-se tumores de pele não melanoma, segundo a estimativa do Instituto Nacional do Câncer (INCA) do ano de 2020. Entretanto, mundialmente, as taxas são mais elevadas em homens do que em mulheres.¹²

Foram estimados 40.990 casos novos de câncer de cólon e reto, no ano de 2020 no Brasil, sendo desses 20.520 casos em homens e 20.470 casos em mulheres.¹

Uma análise recente da estimativa mundial indica que houve mais de 1 milhão de casos novos de câncer colorretal, correspondendo ao terceiro tumor mais incidente, com um risco estimado de 26,6/100mil habitantes.^{12,13} Foi observado uma maior incidência em países da Europa, Austrália, Nova Zelândia, América do Norte e Leste da Ásia.^{12,13} Em contrapartida, países da África e centro-sul da Ásia, apresentaram uma menor incidência.^{12,13} Acredita-se que essas diferenças na incidência entre os países estejam associadas a exposição alimentar e ambiental, que se somam a susceptibilidade genética.^{12,13}

O risco de se desenvolver câncer colorretal aumenta proporcionalmente à idade, a partir dos 50 anos.^{9,10}

No Brasil, segundo o Sistema de Informações sobre Mortalidade, ocorreram 19.603 óbitos, em 2018, por câncer colorretal¹⁴.

Em alguns países com alto Índice de Desenvolvimento Humano (IDH), como os Estados Unidos da América, Nova Zelândia, países da Europa Ocidental e

Austrália, as taxas de mortalidade têm se estabilizado ou até mesmo reduzido.¹³ Acredita-se que tal fato esteja relacionado aos métodos de rastreamento e detecção precoce, com polipectomias precoces, além de tratamentos mais efetivos, com melhores técnicas operatórias, terapias adjuvantes e neoadjuvantes, com quimioterapia e radioterapia.¹³

2.3 FATORES DE RISCO

Diversos fatores têm sido estudados e associados ao câncer colorretal e, embora alguns estejam mais relacionados ao câncer de cólon do que ao de reto,¹⁵ nesse tópico serão abordadas as duas entidades em conjunto.

2.3.1 Fatores de risco não modificáveis

2.3.1.1 Idade

A partir dos 40 anos o risco para desenvolvimento de câncer colorretal aumenta progressivamente, sobressaindo-se a partir dos 50 anos.¹⁰ Aproximadamente, 90% dos casos de câncer colorretal (CCR) ocorrem em pacientes com idade igual ou superior a 50 anos.¹⁰ Entretanto, em alguns países, como nos EUA, a incidência vem aumentando em pessoas mais jovens, com idade inferior a 50 anos¹⁶. Os motivos que estão levando ao aumento da incidência de câncer colorretal em pacientes mais jovens ainda não estão completamente esclarecidos, porém acredita-se que o sedentarismo possa estar associado.¹⁷

2.3.1.2 História pessoal ou familiar de pólipos adenomatosos

As lesões precursoras do câncer colorretal, adenomas tubulares e vilosos, estão associadas a maioria dos CCRs esporádicos.¹⁰ Estima-se que leva em média de 5 a 10 anos para que um pólipo adenomatoso se transforme no CCR.¹⁰

O risco de um indivíduo apresentar um adenoma ao longo da vida é de 19%, na população norte-americana.¹⁰ A história familiar de pólipos adenomatosos também confere um risco aumentado para adenoma ou CCR.¹⁸

2.3.1.3 História pessoal de doença inflamatória intestinal

Doença inflamatória intestinal (DII) é o termo utilizado, principalmente, para descrever duas doenças distintas: a colite ulcerativa e a Doença de Crohn.

A colite ulcerativa leva a episódios recorrentes de inflamação limitadas a camada do cólon e reto. Quanto maior a duração, extensão do acometimento intestinal e tempo de atividade da doença, maior é o risco de manifestar o CCR.¹⁰ Nesses indivíduos, o risco de desenvolver o CCR é de 3 a 15 vezes maior, quando comparado a população geral.¹⁹

A doença de Crohn é caracterizada por inflamação transmural e pode acometer todo trato gastrointestinal. Pode estar associada ao aumento do risco relativo de desenvolvimento do CCR, porém as evidências são mais escassas.²⁰

2.3.1.4 História familiar ou pessoal de câncer colorretal

Em geral, até 20% dos pacientes que são diagnosticados com CCR tem história familiar do câncer.¹⁰ A história familiar positiva para CCR em um único parente de primeiro grau, faz com que o risco de manifestar o câncer seja duas vezes maior do que na população sem antecedente familiar.²¹ O risco se eleva ainda mais se o parente diagnosticado tiver idade inferior a 50 anos ou se houverem dois ou mais parentes acometidos.²¹

2.3.1.5 Síndromes hereditárias do câncer colorretal

Algumas alterações genéticas específicas herdadas conferem um alto risco para o desenvolvimento do CCR.^{10,22} As síndromes de câncer cólon hereditário familiar mais comuns são: polipose adenomatosa familiar (PAF) e a síndrome de Lynch, e juntas representam 5% dos casos de CCR.^{10,22,23}

Cerca de 10% dos pacientes com diagnósticos de CCR apresentam mutações genéticas que predispõem ao câncer, porém não se enquadram em uma síndrome genética específica, como a PAF ou a síndrome de Lynch.²³

A polipose adenomatosa familiar é causada por mutações germinativas no gene supressor do Adenomatous Polyposis Coli (APC), localizado no cromossomo

5q21-q22 e possui um padrão de herança autossômica dominante.²² Manifesta-se através de múltiplos pólipos adenomatosos colorretais.²²

A PAF é responsável por 0,5 a 1% dos casos de CCR.¹⁰ Aproximadamente 90% dos indivíduos com essa patologia, se não tratados, apresentarão câncer colorretal aos 45 anos.^{10,22}

Em relação a síndrome de Lynch, trata-se de uma doença autossômica dominante, determinada por mutação germinativa nos genes de reparo do DNA, mais comumente nos genes MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2.¹⁰

Os pacientes com síndrome de Lynch que desenvolvem o CCR, apresentam predominantemente acometimento do cólon direito.¹⁰ Outras características frequentes incluem: tumores sincrônicos ou metacrônicos; idade precoce, em média 48 anos; e presença de instabilidade de microssatélite.¹⁰

A síndrome de Lynch pode estar associada a outros tipos de neoplasias malignas extracolônicas, como: câncer de ovário, endométrio, gástrico, hepatobiliar, de intestino delgado, de pelve renal, ureter e de sistema nervoso central.^{10,24}

2.3.1.6 Raça e gênero

A raça negra tem uma incidência maior de câncer colorretal quando comparado as demais etnias no EUA.¹⁶ É discutível se tal fato se dá pela diferença de acesso aos serviços de saúde, dificultando o rastreamento de lesões precursoras do CCR na população negra.

Em relação ao gênero, mundialmente, há um predomínio de CCR em homens.²⁵ Da mesma forma, a mortalidade é aproximadamente 25% maior na população masculina, quando comparada a feminina.¹⁶

2.3.2 Fatores de risco modificáveis

2.3.2.1 Obesidade

Existem evidências associando a obesidade a um risco aumentado para CCR, especialmente quando se trata de obesidade abdominal, aventando, dessa forma, que o excesso de gordura abdominal está mais fortemente associado ao risco de CCR, do que a obesidade em geral.²⁶ Não obstante, existem indicativos que

apontam uma maior mortalidade por CCR em pacientes obesos.²⁶ Ainda, a obesidade aumenta a resistência a insulina, podendo levar ao diabetes mellitus tipo 2, que também é um fator de risco para o CCR.²⁵

2.3.2.2 Diabetes mellitus

Diferentes estudos demonstraram elevação do risco de CCR em indivíduos com diabetes mellitus (DM).²⁶ Em uma meta-análise, foi demonstrado um aumento de 38% no risco de câncer de cólon e de 20% no câncer de cólon em pacientes diabéticos, em comparação a pessoas não diabéticas.²⁷

Uma das hipóteses propostas para essa associação é a hiperinsulinemia, uma vez que a insulina desempenha importante papel no crescimento das células da mucosa cólon e estimula o crescimento de células tumorais.²⁸

2.3.2.3 Dieta

O consumo de carne vermelha e carne processada em excesso aumentam o risco de manifestar o câncer colorretal,^{10,25} particularmente no cólon esquerdo.²² O cozimento das carnes vermelhas processadas em altas temperaturas gera substâncias carcinogênicas, como hidrocarbonetos aromáticos policíclicos e aminas heterocíclicas.^{1,25,29}

Outro fator importante relacionado a dieta é o consumo alto de gordura, especialmente de gordura animal, que eleva a possibilidade de desenvolver o CCR.^{10,25}

2.3.2.4 Tabagismo e etilismo

O cigarro está associado a diferentes tipos de câncer. As substâncias carcinogênicas presentes no cigarro aumentam a incidência e a mortalidade por CCR.^{10,25,30} Estima-se que 12% das mortes por CCR são correlacionadas ao tabagismo. Além disso, o tabagismo também eleva o risco de formação de pólipos colônicos.^{10,30}

Assim como o tabagismo, uma associação positiva foi observada entre o consumo de álcool e a incidência de CCR.^{10,25} Isso ocorre devido a presença de metabólitos reativos do álcool, que são carcinogênicos, como o acetaldeído.¹⁰

A interação entre o cigarro e álcool potencializa as alterações que podem levar ao desenvolvimento do CCR.¹⁰

2.4 FATORES DE PROTEÇÃO

Existem alguns fatores que auxiliam na redução do risco de câncer colorretal. A prática regular de exercícios físicos, reduz o risco de CCR, apesar de não ser conhecido o mecanismo exato que confere essa proteção.^{10,31}

A dieta rica em frutas e vegetais está associada a redução do risco de CCR, sendo o seu consumo inversamente proporcional ao risco de câncer colorretal.^{10,32} Da mesma maneira, uma dieta rica em fibras, particularmente as oriundas de grãos e cereais, desempenham um papel positivo na diminuição de câncer de cólon distal.³³

O folato, forma natural da vitamina presente nos alimentos, e sua forma sintética, ácido fólico, também possuem evidência como fator de proteção, ao reduzir o risco de se desenvolver o CCR.³⁴

A vitamina D atua prevenindo o desenvolvimento e a progressão do câncer colorretal, através da regulação da resposta imune inata e da regulação da sinalização da β -catenina, sendo uma possível forma de quimioprevenção,³⁵ porém ainda são necessários estudos adicionais.

Outro fator protetor é o uso de drogas anti-inflamatórias não esteroidais (AINES) e aspirina (AAS), em que evidências científicas demonstram redução no risco de lesões precursoras (adenomas) e de câncer colorretal, em 20 a 40% em indivíduos com risco moderado para o CCR.³⁶

A terapia hormonal em mulheres na pós menopausa, em especial a com estrógenos combinados a progestágenos, também se demonstrou como um fator de proteção do CCR.³⁷

2.5 FISIOPATOLOGIA

Em geral, o CCR se origina a partir de pólipos presentes na mucosa.^{38,39} Os dois principais tipos de pólipos são os adenomatosos e os hiperplásicos.^{38,39} Os

pólipos hiperplásicos são caracterizados por um número aumentado de células glandulares com muco citoplasmático diminuído, porém não possuem hiperchromatismo nuclear, atipia ou estratificação.^{38,39} Já os pólipos adenomatosos são lesões clonais que apresentam no mínimo displasia de baixo grau, comumente com núcleos hiperchromáticos, em forma de charuto e agrupados e dispostas ao longo da membrana basal.^{38,39}

Os pólipos adenomatosos podem ser classificados em tubulares, vilosos ou tubulovilosos.^{38,39} Os adenomas tubulares são formados por células displásicas que se assemelham a criptas e inclui menos de 25% de componente viloso.⁹ Os adenomas vilosos são projeções com formato similar a dedos, com mais de 75% de componente viloso.³⁹ Os adenomas tubulovilosos possuem componente viloso intermediário aos adenomas descritos anteriormente, entre 25-75%.³⁹

A maioria dos cânceres colorretais se desenvolvem a partir de adenomas, através da sequência adenoma carcinoma.³⁸⁻⁴⁰ Em contrapartida, a relação entre o CCR e o pólipo hiperplásico é controversa.³⁸ Acredita-se que os pólipos hiperplásicos estejam associados a malignidade quando apresentem algumas características, como tamanho maior do que 1cm de diâmetro, localização no cólon direito, presença de múltiplos pólipos hiperplásicos no cólon e história familiar de câncer colorretal ou de polipose hiperplásica.³⁸

A sequência adenoma-carcinoma refere-se ao processo de transformação de uma mucosa normal para um carcinoma invasivo, através de alterações moleculares, sejam genéticas ou epigenéticas.^{38,39,41} Essa sequência pode levar de 10 a 15 anos, entre o adenoma até a progressão para câncer.⁴²

Existem 3 vias moleculares principais relacionadas a carcinogênese do CCR. A via da instabilidade cromossômica, que resulta de mutações relacionadas a “ganho de função”, seja através do acúmulo de oncogenes ou da redução da ativação dos genes de supressão tumoral, ou de outras vias que levam a apoptose.⁴¹ Os tumores relacionados a instabilidade cromossômica podem ser esporádicos ou herdado (como no caso da polipose adenomatosa familiar) e são marcados por anormalidades cromossômicas graves.⁴¹

Outra via relacionada a tumorigênese do câncer colorretal é a via de reparo de incompatibilidade do DNA (*mismatch repair*), em que há perda das enzimas de reparo de DNA, mais comumente MLH1 ou MSH2, que reconhecem erros presentes nas fitas cromossômicas e fazem o reparo, garantido a replicação correta do DNA.^{38,41}

As células com mutações no gene de reparo não conseguem corrigir os erros espontâneos de DNA, acumulando progressivamente mutações em todo o genoma.³⁸ A mutação do gene de reparo de incompatibilidade é detectada como instabilidade de microssatélite.³⁸ Essa via pode ser herdada, como no caso da Síndrome de Lynch, mas também pode estar presente no CCR esporádico, em cerca de 15% dos casos.^{38,39}

A terceira via é a da hipermetilação. Nessa via, ocorrem alterações epigenéticas, que causam a hipermetilação do DNA e conseqüentemente levam ao silenciamento de genes, como as enzimas de reparo de DNA.^{43,44} O gene de reparo do DNA O6-metilguanina-DNA metiltransferase (MGMT) está comumente metilado no CCR.⁴¹ O MGMT codifica uma proteína de reparo do DNA que é responsável pela defesa das células contra os agentes alquilantes e, na presença de mutações no gene MGMT, essa defesa fica prejudicada, favorecendo novas mutações e aumentando o risco de câncer.⁴¹

2.5.1 Alterações genéticas específicas do câncer colorretal

Entre as mutações possíveis na patogênese do CCR, podemos citar as mutações dos oncogenes, que desencadeiam proliferação celular desordenada. Os principais oncogenes implicados no CCR são: receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2), SRC, MYC e, sobretudo, o RAS.

O oncogene RAS codifica proteínas que regulam a transdução do sinal celular, referente a proliferação celular.³⁸ Existem três variantes do RAS, o KRAS, NRAS e HRAS, sendo o KRAS a variante habitualmente mutada no CCR.^{38,42} Aproximadamente 50% dos CCRs esporádicos possuem mutação do RAS.^{38,39}

Os genes supressores tumorais, em contrapartida aos oncogenes, desempenham um papel inibitório no ciclo celular.³⁸ A mutação do gene da polipose adenomatosa coli (APC) está associado a 80% dos CCRs esporádicos, além de ser o responsável pela polipose adenomatosa familiar (PAF).^{38,39} A mutação do APC leva ao acúmulo de β -catenina, que se liga e ativa o fator de transcrição Tcf4, promovendo a ativação descontrolada da via de sinalização Wnt da carcinogênese.³⁹

Outro gene supressor tumoral, o TP53 está mutado em cerca de 50 a 70% dos casos de câncer colorretal.³⁹ O TP53 é responsável pela produção de uma proteína de ligação ao DNA, o p53, que ativa a transcrição de genes supressores de

crescimento celular, resultando na parada do ciclo celular, apoptose, senescência ou diferenciação celular.⁴⁵ A perda da função do p53 pode levar ao crescimento celular inadequado, aumento da sobrevivência celular e instabilidade genética.⁴⁵

Genes supressores presentes no cromossomo 18q também estão associados ao CCR, entre eles: DCC, SMAD4 e SMAD2 (LYNCH)⁴⁶. A heterozigose do braço longo do cromossomo 18 é perdida em cerca de 75% dos cânceres colorretais.⁴⁷

As mutações germinativas de BRCA1 foram relacionadas ao aumento do risco de desenvolver o CCR em mulheres com idade inferior a 50 anos.⁴⁸

Entre as mutações dos genes de reparo do DNA (MMR) relacionadas ao CCR, podemos citar: MLH1, PMS1, PMS2, MSH6 e MLH3.^{38,41} A maioria dos pacientes com Síndrome de Lynch apresentam mutações germinativas nos genes de MMR, assim como em até 15% do CCRs esporádicos a perda da expressão de dos genes MMR podem ser encontradas.^{38,41} A mutação do MMR é detectada como instabilidade de microssatélite (MSI).³⁸

Mutações germinativas no gene de reparo de excisão de base mutY homólogo, MUTYH, predispões pacientes a um fenótipo recessivo de múltiplos adenomas de cólon, estando associado ao CCR.⁴⁹

2.6 HISTOLOGIA

A histologia mais comum do câncer de cólon e reto é o carcinoma.^{39,40} Dos carcinomas, aproximadamente 90% são adenocarcinomas.^{39,40} Outras histologias possíveis são: hamatomas, tumores mesenquimais, linfomas e neuroendócrinos.^{39,40}

O adenocarcinoma é caracterizado por sua formação glandular, o que possibilita a classificação do tumor de acordo com o grau de preservação da arquitetura glandular normal, sendo: bem diferenciado, quando o tumor é formado por mais de 95% de glândulas normais; moderadamente diferenciado, quando a formação de glândulas é entre 50-95%; e, por fim, pouco diferenciado, nos casos em que o tumor possui menos que 50% de formação glandular.^{39,40} Cerca de 70% dos adenocarcinomas colorretais são moderadamente diferenciados³⁹ e aproximadamente 20% são pouco diferenciados e estão associados a um pior prognóstico.⁴⁰

Outra variante histológica do carcinoma, o adenocarcinoma mucinoso, é definido por conter um volume extracelular rico em mucina, em uma proporção maior que 50%.^{39,50} Esse tipo histológico é responsável por aproximadamente 5 a 15% dos CCRs, geralmente acomete pacientes mais jovens e compromete mais o cólon direito.⁵⁰

O adenocarcinoma de células em anel de sinete é um subtipo histológico raro de câncer colorretal, responsável por volta de 1% dos casos.³⁹ É caracterizado por composição intracelular rica em mucina ($\geq 50\%$), deslocando o núcleo das células tumorais para a periferia.³⁹ O adenocarcinoma de células em anel de sinete tem forte associação com a síndrome de Lynch, alta prevalência de instabilidade de microssatélite e um pior prognóstico, quando comparado aos adenocarcinomas convencionais.³⁹

Ainda mais raro, o carcinoma medular possui uma incidência anual média de 3,47 por 10 milhões de habitantes.³⁹ É determinado por grandes células eosinofílicas poligonais, infiltradas por linfócitos de tumor, que crescem em camadas. Esse subtipo histológico não forma glândulas.³⁹ O carcinoma medular tem correlação com alto grau de instabilidade de microssatélite, mutação de BRAF e tem um bom prognóstico.³⁹

2.7 APRESENTAÇÃO CLÍNICA

As manifestações do CCR são mais evidentes na doença avançada.³⁸ Aproximadamente 65% dos pacientes no Brasil são diagnosticados em estádios avançados da doença.⁵¹ Em estádios mais iniciais, em geral, a doença é assintomática e pode ser diagnosticada através de exames de rastreamento.³⁸

Os sintomas mais comuns do câncer colorretal são: alteração do hábito intestinal, sangramento retal, dor abdominal, anemia por deficiência de ferro, e perda ponderal.³⁸ Menos frequentemente os pacientes com CCR podem manifestar sintomas inespecíficos, como mal estar, náuseas, vômitos, distensão abdominal e anorexia.³⁸

A depender da localização e extensão da doença, alguns sintomas podem ser mais frequentes.³⁸ O acometimento do cólon esquerdo está associado a um risco maior de causar suboclusão e oclusão intestinal, quando comparado aos tumores do cólon direito, isso ocorre devido ao lúmen intestinal mais estreito do cólon esquerdo.³⁸

As manifestações clínicas da oclusão intestinal incluem náuseas, vômitos, parada da eliminação de flatos e fezes, distensão abdominal e dor abdominal.³⁸ A suboclusão intestinal se manifesta com constipação, náuseas, dor e distensão abdominal e, ocasionalmente, diarreia paradoxal.³⁸

Os tumores do cólon proximal raramente levam ao sangramento retal, pois o sangue é quimicamente degradado durante o trânsito colônico, além de se misturar as fezes, podendo ser detectado através do exame de sangue oculto nas fezes e laboratorialmente através de anemia por deficiência de ferro.³⁸ Já os tumores de cólon distal e reto, podem cursar com sangramento retal grave.³⁸

Na doença metastática, os pacientes podem cursar com sintomas ou sinais decorrentes do sítio de metástase.³⁸ Como a disseminação do CCR pode ocorrer por via hematogênia, linfática ou por contiguidade, sendo os sítios mais comuns de metástase o fígado, linfonodos, pulmão e peritônio.³⁸ Dessa forma, os pacientes podem apresentar distensão abdominal, dor em quadrante superior do abdome e, mais raramente, linfonodomegalia perumbilical ou supraclavicular.³⁸

O câncer colorretal avançado pode ocasionar a caquexia do câncer, determinada por uma tétrade que engloba: anorexia, perda ponderal involuntária, fraqueza muscular e sensação de saúde precária.³⁸

2.8 DIAGNÓSTICO

Entre os métodos possíveis para investigação do câncer colorretal, a pesquisa de sangue oculto nas fezes é um exame de rastreamento não invasivo, seguro e de baixo custo, porém de baixa especificidade.^{38,52} Cerca de 5 a 10% dos pacientes com presença de sangue oculto nas fezes apresentam CCR.³⁸ Em relação a sensibilidade do exame, ela é de aproximadamente 85%.³⁸ A recomendação é que o exame seja realizado anualmente.³⁸

O diagnóstico do CCR se dá através da análise histopatológica da biópsia, normalmente realizada durante um exame endoscópico, mais comumente por meio da colonoscopia.

A colonoscopia é um exame padrão ouro utilizado tanto para o rastreamento (a partir dos 50 anos de idade em pacientes assintomáticos), como para o diagnóstico do CCR.^{38,52,53} É um exame com alta sensibilidade e especificidade para o diagnóstico do CCR, além de permitir a visualização de todo o cólon e reto, realizar

biópsia de lesões suspeitas e polipectomias.^{38,52} Entre as desvantagens desse exame estão: custo elevado, menor disponibilidade e, embora raras, risco de complicações graves, como perfuração intestinal, sangramento, infecção, complicações relacionadas à sedação e ao preparo, por exemplo.^{38,53}

A sigmoidoscopia flexível tem sido recomendada a cada 3-5 anos, associada a pesquisa de sangue oculto nas fezes.³⁸ Em geral não é considerado um exame adequado para o diagnóstico do CCR, por não permitir a avaliação completa do cólon, devido a possibilidade de tumores sincrônicos.³⁸

Recentemente foi validada a colonografia por tomografia computadorizada, que permite a obtenção de imagens do cólon de uma forma menos invasiva e mais segura, com sensibilidade semelhante, quando comparada a colonoscopia.⁵⁴ Entretanto, as lesões que porventura forem visualizadas na colonografia, necessitarão de biópsia, fazendo-se necessária a realização do exame endoscópico.⁵⁴

Em relação aos marcadores tumorais, tanto o antígeno carcinoembrionário (CEA) quanto o antígeno de carboidrato 19.9 (Ca 19.9), possuem baixa capacidade diagnóstica e não são recomendados para essa finalidade.^{55,56} Os marcadores são utilizados para avaliação durante o tratamento e seguimento do paciente.⁵⁶

2.9 ESTADIAMENTO

Após o diagnóstico de câncer colorretal, alguns exames são necessários para avaliar a extensão local e à distância da doença. A tomografia computadorizada (TC) permite avaliar a extensão local, grau de acometimento linfonodal e de acometimento de órgãos distantes.^{53,57} A TC de tórax e abdome total é recomendada para todos os pacientes com estágio II, III e IV.^{53,57} A sensibilidade da TC para detecção de doença linfonodal é de cerca de 73% e para a detecção de doença à distância de 70%.⁵⁸

No câncer de reto a avaliação locorregional é de suma importância para definir os pacientes que necessitarão de tratamento neoadjuvante, assim, exames com a ressonância nuclear magnética (RNM) de pelve, ultrassom transretal e retoscopia rígida permitem uma correta análise.^{40,53}

O PET-TC (tomografia por emissão de pósitrons) é recomendado em caso de suspeita de metástase hepática, principalmente nos pacientes potencialmente

ressecáveis.⁵⁷ Outro exame que permite uma melhor avaliação de lesões hepáticas suspeitas é a ressonância nuclear magnética de abdome superior.⁵³

O estadiamento do CCR tem importância no planejamento do tratamento e no prognóstico. O sistema mais utilizado é o do *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) em conjunto com o *Union for International Cancer Control* (UICC), baseado no tamanho do tumor (T), no número de linfonodos acometidos (N) e na presença ou ausência de metástase à distância (M).⁵⁷ Os pacientes ainda podem ser agrupados por estádios clínicos, que vão do I ao IV.

A oitava edição, a mais recente, do estadiamento do CCR é representada no quadro abaixo:

Quadro 1 – Estadiamento do câncer colorretal adaptado do AJCC

Tumor primário (T)	
Categoria “T”	Crítérios “T”
Tx	O tumor primário não pode ser avaliado
T0	Sem evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> , carcinoma intramucoso (envolvimento da lâmina própria sem extensão através da muscular da mucosa)
T1	O tumor invade a submucosa (através da mucosa muscular, mas não para a muscular própria)
T2	O tumor invade a muscular própria
T3	O tumor invade a muscular própria em tecidos pericorretais
T4	O tumor invade * o peritônio visceral ou invade ou adere ¶ ao órgão ou estrutura adjacente
T4a	O tumor invade * através do peritônio visceral (incluindo perfuração grosseira do intestino através do tumor e invasão contínua do tumor através de áreas de inflamação para a superfície do peritônio visceral)
T4b	O tumor invade * ou adere diretamente ¶ a órgãos ou estruturas adjacentes
<p>* A invasão direta em T4 inclui a invasão de outros órgãos ou outros segmentos do cólon como resultado da extensão direta através da serosa, confirmado no exame microscópico (por exemplo, invasão do cólon sigmóide por um carcinoma do ceco) ou, por cânceres em localização retroperitoneal ou subperitoneal, invasão direta de outros órgãos ou estruturas em virtude da extensão além da muscular própria (isto é, respectivamente, um tumor na parede posterior do cólon descendente invadindo o rim esquerdo ou parede abdominal lateral; ou câncer retal distal com invasão da próstata, vesículas seminais, colo do útero ou vagina).</p> <p>¶ O tumor adere a outros órgãos ou estruturas, grosseiramente, é classificado como cT4b. No entanto, se não houver tumor na adesão, microscopicamente, a classificação deve ser pT1-4a, dependendo da profundidade anatômica da invasão da parede. A classificação “V” e “L” deve ser usada para identificar a presença ou ausência de invasão vascular ou linfática, enquanto o fator prognóstico “NP” deve ser usado para invasão perineural.</p>	
Linfonodos regionais (N)	
Categoria “N”	Crítérios “N”
Nx	Linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Sem metástase em linfonodo regional

N1	Um a três linfonodos regionais são positivos (tumor nos linfonodos medindo $\geq 0,2$ mm), ou qualquer número de depósitos tumorais estão presentes e todos os linfonodos identificáveis são negativos.
N1a	Um linfonodo regional é positivo
N1b	Dois ou três linfonodos regionais são positivos
N1c	Nenhum linfonodo regional é positivo, mas há depósitos tumorais em: <ul style="list-style-type: none"> • Subserosa • Mesentério • Tecidos pericólicos não peritonealizados ou perirretais / mesorretais
N2	Quatro ou mais linfonodos regionais são positivos
N2a	Quatro a seis linfonodos regionais são positivos
N2b	Sete ou mais linfonodos regionais são positivos
Metástase à distância (M)	
Categoria "M"	Critérios "M"
M0	Sem metástases à distância por exame de imagem; nenhuma evidência de tumor em locais ou órgãos distantes (esta categoria não é atribuída por patologistas).
M1	Presença de metástase para um ou mais locais ou órgãos distantes
M1a	Metástase para um local ou órgão é identificada sem metástase peritoneal
M1b	Metástase para dois ou mais locais ou órgãos é identificada sem metástase peritoneal
M1c	Metástase para peritônio é identificada com ou sem outros sítios de metástases.

Fonte: Elaboração própria, adaptado do AJCC⁵⁹.

Quadro 2 - Agrupamento prognóstico do câncer colorretal adaptado do AJCC

Grupos de estágio prognóstico			
Quando o "T" é...	E o "N" é...	E o "M" é...	O grupo prognóstico é...
Tis	N0	M0	0
T1, T2	N0	M0	I
T3	N0	M0	IIA
T4a	N0	M0	IIB
T4b	N0	M0	IIC
T1-T2	N1/N1c	M0	IIIA
T1	N2a	M0	IIIA
T3-T4a	N1/N1c	M0	IIIB
T2-T3	N2a	M0	IIIB
T1-T2	N2b	M0	IIIB
T4a	N2a	M0	IIIC
T3-T4a	N2b	M0	IIIC
T4b	N1-N2	M0	IIIC
Qualquer T	Qualquer N	M1a	IVA
Qualquer T	Qualquer N	M1b	IVB
Qualquer T	Qualquer N	M1c	IVC

Fonte: Elaboração própria, adaptado do AJCC⁵⁹.

2.10 FATORES PROGNÓSTICOS

O principal determinante do prognóstico do paciente recém diagnosticado com CCR é definido pelo estadiamento TNM da AJCC/UICC.⁶⁰ A sobrevida global em cinco anos dos pacientes com diagnóstico de CCR é dependente do estadiamento TNM.⁶⁰

A princípio, o estadiamento TNM, foi criado para prever o prognóstico, mas, posteriormente, também passou a desempenhar um papel na escolha do tratamento e na seleção de candidatos para estudos clínicos.⁶⁰

Outras características relacionadas ao tumor também foram descritas como fatores prognósticos, como a invasão angiolinfática, o grau histológico do tumor, o tumor “*budding*” e o tipo histológico. A invasão angiolinfática está associada ao processo de disseminação da doença a distância.⁶⁰ O grau de diferenciação do tumor, como já descrito anteriormente, depende da formação glandular do tumor, e é um fator prognóstico independente do estágio do tumor.^{60,61} O tumor “*budding*” pode ser definido como pequenos agrupamentos de células cancerígenas indiferenciadas próximas a lesão tumoral ou como desdiferenciação focal, demonstrando ser um fator de risco independente de disseminação locorregional, linfonodal e à distância, além de prever maior risco de recorrência e pior sobrevida após tratamento com intuito curativo.⁶⁰ Quanto ao tipo histológico, a maioria dos CCRs é adenocarcinoma. As variantes histológicas mucinosa e com células em anel de sinete possuem pior prognóstico.⁶¹ Além disso, a histologia mucinosa tem pior resposta ao tratamento quimioterápico.⁶¹

Alguns estudos estabelecem correlação entre obstrução e perfuração intestinal à um prognóstico ruim.⁶¹ Da mesma forma, o acometimento peritoneal confere um prognóstico pior, reduzindo a sobrevida de 18,1 meses para 6,7 meses.⁶¹

O marcador tumoral CEA em níveis elevados foi associado a um pior prognóstico em alguns estudos, tanto no pré-operatório como no pós-operatório.⁶¹ Ademais, ele é utilizado para o seguimento dos pacientes com CCR.⁶¹

Existem ainda os fatores prognósticos moleculares, entre eles a instabilidade de microssatélite. Cerca de 75-85% dos CCRs surgem a partir da via de instabilidade cromossômica, são microssatélite estável, marcados por aneuploidias, ampliações, translocações, perdas alélicas e mutações do APC, KRAS E TP53.^{60,61} O prognóstico dos pacientes com microssatélite estável depende de vários fatores, entre

eles o grau e estágio do tumor. Os demais pacientes, 15 a 20%, possuem inativação de genes de reparo de incompatibilidade, ou seja, apresentam instabilidade de microssatélite de alta frequência, o que confere melhor prognóstico quando comparados a tumores com estabilidade de microssatélite⁶⁰ Apesar do benefício em sobrevida com o tratamento adjuvante com 5-fluorouracil em pacientes com CCR com estabilidade de microssatélite, as evidências sugerem resistência a esse tratamento em pacientes com instabilidade de microssatélite.⁶⁰

Outro fator molecular que confere um prognóstico inferior no câncer colorretal estágio II e III é a perda cromossômica do 18q.⁶⁰ O papel prognóstico da mutação do TP53 ainda não está bem estabelecido.⁶⁰

As mutações do BRAF no códon 600 (V600E) e RAS tem papel prognóstico e preditivo.⁶¹ Mutações do RAS conferem um pior prognóstico, enquanto mutações do BRAF estão associadas a pior prognóstico nos pacientes com estabilidade de microssatélite. Já para os pacientes MSI, as mutações do BRAF não parecem impactar em piora do prognóstico.⁶¹

2.11 TRATAMENTO

2.11.1 Tratamento cirúrgico do câncer de reto

O tratamento cirúrgico do câncer de reto é a modalidade curativa na maioria dos casos.⁵ A cirurgia pode ser através da excisão local ou total do reto.^{5,62} Para procedimentos transabdominais, também é necessário realizar a excisão total do mesoreto, além da linfadenectomia.^{62,63} A excisão total do mesoreto reduz o risco de recorrência local, melhora a sobrevida e a qualidade de vida, por minimizar a disfunção genitourinária pós-operatória e por permitir a preservação do nervo pélvico autonômico.⁶³

Idealmente a margem distal mínima recomendada é de 2cm para a maior parte dos procedimentos de preservação do esfíncter realizados juntos com a excisão total do mesoreto.⁶⁴ A margem proximal mínima da ressecção deve ser de 5cm.⁸

Quanto a dissecação linfonodal, além de possibilitar um adequado estadiamento do câncer reto, está associada ao controle local e à distância da doença, sendo a recomendação atual de ressecção de 12 ou mais linfonodos.⁶⁵

2.11.2 Tratamento neoadjuvante do câncer de reto

O tratamento neoadjuvante é reservado para pacientes com câncer de reto, diferente dos pacientes com câncer de cólon, em especial para a histologia de adenocarcinoma.⁶⁶

Na década de 90, para os pacientes com adenocarcinoma de reto estágio II e III, tornou-se padrão a prática de quimioterapia e radioterapia como tratamento complementar após a cirurgia.⁶⁶ Isso ocorreu após ser constatado o aumento da sobrevida global e sobrevida livre de recorrência, com essa prática.⁶⁶

Oito grandes séries clínicas que avaliaram o tratamento neoadjuvante foram publicadas demonstrando superioridade em relação ao tratamento cirúrgico exclusivo, bem como em relação ao tratamento adjuvante.⁶⁶ A partir dessas publicações, o padrão de cuidado no manejo do câncer de reto, estágio clínico II e III passou a ser tratamento combinado de quimiorradioterapia, seguido de cirurgia e quimioterapia adjuvante.⁶⁷

Existem vários benefícios do tratamento neoadjuvante com quimioterapia e radioterapia, entre eles: *downstating* do tumor, aumentando as taxas de ressecabilidade e até mesmo preservação de esfíncter anorretal; maior radiosensibilidade dos tecidos no pré-operatório; menor toxicidades sistêmica; e tratamento precoce de micrometástases. Entre as desvantagens, estão: possibilidade de aumento dos índices de morbimortalidade cirúrgica; prorrogação do tratamento cirúrgico definitivo; e refratariedade ao tratamento quimio e radioterápico.⁶⁶

O tratamento neoadjuvante tem sido cada vez mais empregado para os pacientes com adenocarcinoma de reto, sendo indicado para os estádios II e III.^{66,68} Apesar de não haver um regime padrão definido, em geral as diretrizes da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) sugerem radioterapia de curso longo associada a esquema de quimioterapia contendo fluoropirimidina, especialmente para tumores de grande volume ou T4.⁶⁸ No entanto existem outras estratégias, como a radioterapia de curso curto e tratamento neoadjuvante total (TNT), devendo-se individualizar cada caso.

Nota-se uma preferência entre as instituições europeias e as norte-americanas, em relação aos regimes de escolha.⁶⁶ Nos ensaios clínicos norte-americanos, observa-se predileção pela radioterapia de curso longo, em que é defendido uma maior eficácia do ponto de vista de regressão tumoral.⁶⁶ Já nos estudos

européus, a preferência se dá por radioterapia de curso curto, por apresentarem menores índices de morbidade.⁶⁶

Em relação ao esquema quimioterápico, o padrão atual de tratamento é o 5-Fluorouracil, podendo ser feito de forma infusional, preferencialmente, ou em bolus, sendo a capecitabina uma opção oral possível.⁶⁷ A preferência entre 5-Fluorouracil em infusão contínua em detrimento da infusão em bolus, se dá por dados retrospectivos, em que foi evidenciado que a infusão contínua, durante a radioterapia (RT) aumenta a possibilidade de resposta patológica completa.⁶⁷

A capecitabina, um pró fármaco oral do 5-Fluorouracil (5-FU), foi avaliada em um estudo de fase III, de não inferioridade, comparando 5-FU e radioterapia versus capecitabina e radioterapia, no contexto neoadjuvante, mostrando taxas de recorrência e sobrevida global semelhantes, porém com perfil de toxicidades diferentes.^{68,70}

Nas últimas décadas, vários estudos foram realizados com intuito de intensificar o regime de quimioterapia baseado em fluoropirimidina, sobretudo com o acréscimo de oxaliplatina.⁶⁸ Esquema com 5-FU e oxaliplatina (FOLFOX) e capecitabina e oxaliplatina (CAPOX), são as únicas combinações que demonstraram melhorar a sobrevida global no tratamento adjuvante. Para avaliar no contexto neoadjuvante, cinco grandes estudos randomizados de fase III, contendo combinações com oxaliplatina foram realizados: STAR-01, ACCORD 12, NSABP R-04, CAO/ARO/AIO-04 e PETACC6.⁷¹⁻⁷⁵ Apesar das diferenças nas escolhas dos regimes entre esses estudos, os desenhos de todos eles são semelhantes, com quimioterapia contendo uma fluoropirimidina associada a oxaliplatina e radioterapia, comparando ao esquema padrão de fluoropirimidina e radioterapia. Tiveram como objetivo avaliar a sobrevida livre de progressão e a taxa de resposta patológica completa. Esses estudos não conseguiram demonstrar nenhum benefício claro na adição de oxaliplatina no contexto neoadjuvante, exceto o estudo CAO/ARO/AIO-04.^{68,71-75} Foi observado que o acréscimo de oxaliplatina aumentou significativamente as toxicidades de grau III e IV.⁶⁸

Existem algumas teorias a respeito dos motivos que podem ter contribuído para os resultados discordantes do CAO/ARO/AIO-04 com os demais estudos, como, por exemplo, a dosagem do 5-FU dos dois braços do CAO/ARO/AIO-04 foi diferente, não sendo possível dizer se o aumento na resposta patológica completa foi devido a essa diferença de dose ou pelo acréscimo da oxaliplatina.⁶⁸ Outro fato importante é

que o CAO/ARO/AIO-04 também avaliou o tratamento adjuvante, uma vez que os pacientes do braço da oxaliplatina também receberam FOLFOX adjuvante por quatro meses, o que pode ter contribuído para o aumento da sobrevida livre de doença (SLD).⁶⁸

Um recurso terapêutico mais recente é o tratamento neoadjuvante total (TNT), que tem por objetivo intensificar o tratamento neoadjuvante, com a adição de quimioterapia de indução ao esquema de quimiorradioterapia, e assim aumentar o *downstaging* patológico e tratar possível doença micrometastática.^{68,76} O TNT também parece ser melhor tolerado, quando comparado ao tratamento adjuvante após a neoadjuvância, em que a toxicidade acumulada no tratamento limita a adesão do paciente.⁶⁸

Em uma metanálise contendo 28 estudos, foi evidenciado que o tratamento neoadjuvante total resulta em maiores taxas de resposta patológica completa.⁷⁶

O NCCN recomenda que o TNT seja realizado com esquemas contendo fluoropirimidina e oxaliplatina (FOLFOX ou CAPOX), seguida de radioquimioterapia à base de fluoropirimidina, como uma opção terapêutica para pacientes com tumores de reto localmente avançados.⁶⁹

2.11.3 Tratamento adjuvante do câncer de reto

Apesar do tratamento cirúrgico, ficou claro na década de 1970 que os pacientes com câncer de reto localmente avançado tinham altas taxas de recorrência.^{68,77} Dessa forma, foram estudadas diferentes estratégias de tratamento adjuvante. Um dos primeiros estudos para tratamento adjuvante do câncer retal localmente avançado que demonstrou benefício foi o *Gastrointestinal Tumor Study Group* (GITSG), em 1975.⁷⁸ Este estudo randomizou 227 pacientes com câncer retal ressecado Dukes B2 e C para um dos quatro braços: observação; radioterapia adjuvante; quimioterapia adjuvante baseada em regime com fluoropirimidina; e quimiorradioterapia adjuvante. Os pacientes do braço de quimiorradioterapia adjuvante obtiveram significativamente menores taxas de recorrência quando comparados aos pacientes do grupo da observação, bem como uma melhora na sobrevida global.⁷⁸

Um ensaio clínico randomizado conduzido nos Estados Unidos da América (EUA), avaliou um total de 209 pacientes estágio II ou III e comparou a radioterapia

adjuvante versus a quimiorradioterapia adjuvante, mostrando redução da recorrência e aumento na sobrevida global para os pacientes submetidos a quimiorradioterapia.⁷⁹

Embasados nos dados descritos anteriormente, em 1990, após uma conferência do *National Institutes of Health* (NIH), foi recomendado quimioterapia adjuvante para todos os pacientes estádios II e III previamente não submetidos a tratamento neoadjuvante.⁶⁸ Da mesma maneira, a radioterapia adjuvante mostrou-se uma estratégia capaz de reduzir a recorrência local, ainda que sem impacto em sobrevida global, sendo uma opção de tratamento para os pacientes que não realizaram essa abordagem na neoadjuvância.⁸⁰

Embora bem estabelecidos os benefícios da quimioterapia adjuvante após a cirurgia isolada, existem controvérsias em relação a quimioterapia adjuvante para pacientes que foram submetidos a quimiorradioterapia neoadjuvante.⁸¹ Algumas diretrizes internacionais recomendam essa abordagem, porém os resultados recentes de ensaios clínicos randomizados não conseguiram demonstrar benefício em sobrevida ou taxa de recorrência a distância com essa estratégia.⁸¹ Algumas críticas em relação a qualidade da evidência desses ensaios clínicos foram levantadas, como por exemplo: estadiamento inadequado, técnicas cirúrgicas e regime de quimioterapia ultrapassados e amostra de pacientes pequena, o que pode ter contribuído para os resultados negativos dos estudos.⁸¹ Dessa forma a quimioterapia adjuvante após a abordagem padrão de quimiorradioterapia para os estádios II e III continua discutível.

National Comprehensive Cancer Network, American Society of Clinical Oncology, European Society of Medical Oncology, National Institute of Clinical Excellence recomendam quimioterapia pós-operatória com capecitabina ou 5-FU durante 6 meses para o estágio II e III do câncer retal.⁸¹ Para o câncer retal estágio I, não há indicação de tratamento adjuvante.⁸¹

Por ora, até que sejam identificados os pacientes que derivam benefício da quimioterapia adjuvante após tratamento neoadjuvante, os pacientes devem ser informados dos riscos e benefícios dessa estratégia.⁸¹

2.11.4 Tratamento do câncer colorretal metastático/recorrente

Aproximadamente 50% dos pacientes com câncer colorretal são diagnosticados metastáticos, com doença irresssecável ou desenvolverão metástases após o tratamento com intenção curativa.⁸²

Nas últimas duas décadas, houve um incremento significativo da sobrevida global dos pacientes com câncer colorretal metastático,⁸³ devido aos novos agentes terapêuticos e avanço na avaliação molecular do câncer, bem como pela individualização do tratamento.⁸⁴

Os objetivos do tratamento do CCR metastático são: melhorar a qualidade de vida, paliar sintomas, prolongar a vida, reduzir o volume de doença, retardar a progressão do tumor e, em caso excepcionais, curar.⁸⁴

Para adoção da melhor estratégia terapêutica é necessário levar em consideração alguns aspectos, que envolvem: as características dos pacientes (status performance, idade, comorbidades e tratamento prévio); as preferências do paciente (expectativas e efeitos colaterais do tratamento); as características do tumor (volume de doença, locais de metástases, possibilidade de ressecção das metástases); e o perfil molecular do tumor (status do RAS/BRAF, instabilidade de microssatélites e, eventualmente, superexpressão receptor de fator de crescimento humano epidérmico (HER2) e rearranjo de receptor de tirosina quinase neurotrófico.⁸⁵

Um dos fatores determinantes para desfechos favoráveis no tratamento do CCR é uma primeira linha de quimioterapia eficaz.⁸⁵ Os esquemas quimioterápicos atuais podem ser com agente único, sendo a fluoropirimidina a base, ou com combinações de agentes que abrangem a oxaliplatina e irinotecano.⁸⁶ A escolha entre tratamento com monoterapia ou poliquimioterapia leva em consideração tanto a performance do paciente quanto a necessidade de resposta ao tratamento.⁸⁴ Ainda, a associação de anticorpos monoclonais, anti-fator de crescimento endotelial vascular (anti-VEGF) e de anti-receptor do fator de crescimento epidérmico (anti-EGFR), impactaram em melhora da eficácia da quimioterapia.⁸⁴

Em primeira linha, o bevacizumabe, um anti-VEGF, pode ser associado a capecitabina, em pacientes com baixo status performance ou idosos, embasado no estudo AVEX, em que foi evidenciada melhora da sobrevida livre de progressão (SLP), quando comparado a capecitabina isolada.⁸⁷ Pode ser associado também a aos esquemas: 5-FU/LV e oxaliplatina (FOLFOX), capecitabina e oxaliplatina (XELOX) e 5-FU/LV e irinotecano (FOLFIRI), com melhora significativa nos desfechos oncológicos.⁸⁸⁻⁹¹ O esquema de 3 drogas, FOLFOXIRI (5-FU/LV, oxaliplatina e irinotecano) combinado ao bevacizumabe, quando comparado a FOLFIRI e bevacizumabe, aumentou significativamente a SLP, SG e taxa de resposta.⁹²

Inúmeros estudos aventaram a possibilidade de melhora da SLP com o tratamento de manutenção com bevacizumabe e fluoropirimidina, até a progressão de doença, porém não foi constatado um ganho significativo em SG.^{93,94} Dessa forma, ao optar pelo tratamento de manutenção, devem ser avaliados os risco e benefícios, condições clínicas e expectativas do paciente, além dos aspectos clínicos da doença.⁸⁴

Em relação aos anti-EGFRs, tanto o cetuximabe quanto o panitumumabe podem ser associados a quimioterapia de primeira em pacientes sem mutação do RAS, uma vez que os estudos mostraram ganho significativo em SG.⁹⁵⁻⁹⁸

Dois estudos randomizados de fase III realizaram uma comparação direta entre o cetuximabe e o bevacizumabe: o estudo FIRE-3, que apesar de negativo para o seu desfecho primário (taxa de resposta objetiva), evidenciou um aumento significativo em SG a favor do braço do cetuximabe; e o estudo CALGB, que demonstrou SG semelhante entre os dois braços.^{99,100} Embasados nesses estudos, em pacientes RAS selvagem, tanto o bevacizumabe quanto o cetuximabe ou panitumumabe são opções viáveis.⁸⁴

Como opção de tratamento em segunda linha com antiangiogênico, existem algumas opções: bevacizumabe, para pacientes não expostos previamente na primeira linha;¹⁰¹ aflibercept associado a FOLFIRI, para pacientes que progrediram após uso de oxaliplatina;¹⁰² e ramucirumabe associado a FOLFIRI, em pacientes previamente tratados com regime baseado em oxaliplatina e bevacizumabe.¹⁰³

Ainda não foram identificados fatores preditivos específicos que possam auxiliar na escolha do melhor antiangiogênico, dessa forma, a decisão deve ser embasada na terapia que foi realizada em primeira linha, objetivo do tratamento e toxicidades anteriores.⁸⁴

O papel do anti-EGFR, cetuximabe e panitumumabe, juntamente com a quimioterapia de segunda linha contendo irinotecano, aumentou significativamente a taxa de resposta e a sobrevida livre de progressão em pacientes KRAS selvagem, mas não foi observado melhora da sobrevida global.¹⁰⁴⁻¹⁰⁶

Em relação as linhas subsequentes, existem estudos utilizando o cetuximabe, isolado ou em combinação com irinotecano, ou o panitumumabe, que demonstraram ganho em sobrevida global quando comparado ao tratamento de suporte, em pacientes RAS selvagem.^{107,108}

O inibidor oral multiquinase, regorafenibe, foi avaliado em pacientes previamente tratados, no estudo CORRECT, sendo constatado benefício em SG, quando comparado ao tratamento de suporte.¹⁰⁹

Cerca de 3 a 4% dos pacientes superexpressam o HER2.^{84,85} O HERACLES, um ensaio clínico de fase II, para pacientes RAS selvagem e com superexpressão de HER2, pós progressão as outras linhas de tratamento, investigou a combinação do trastuzumabe (um anticorpo monoclonal que se liga ao domínio extracelular do HER2) e o lapatinibe (inibidor de tirosina quinase anti-EGFR1 e HER2), mostrando-se uma terapia ativa e bem tolerada.¹¹⁰ Outro estudo de fase II, avaliando o mesmo subgrupo de pacientes, comparou a associação de trastuzumabe e pertuzumabe (anticorpo monoclonal que se liga ao domínio de dimerização extracelular do HER2), e observou uma taxa de resposta objetiva de 32%.¹¹¹ Mais recentemente, no DESTINY-CRC01, também de fase II, o trastuzumabe deruxtecán (anticorpo anti-HER2 conjugado a um inibidor da topoisomerase I) mostrou atividade em pacientes com CCR metastático previamente tratados e com superexpressão de HER2.¹¹²

Outras estratégias terapêuticas também foram averiguadas, como no ensaio BEACON, em que foram selecionados pacientes RAS selvagem com mutação do BRAF V600E, submetidos a pelo menos uma linha de tratamento anteriormente, para receber encorafenibe (inibidor do BRAF), cetuximabe com ou sem binimetinibe (inibidor da MEK) versus FOLFIRI e cetuximabe ou irinotecano e cetuximabe.¹¹³ Foi evidenciado ganho em SG mediana e taxa de resposta objetiva para o braço experimental do inibidor de BRAF,¹¹³ passando a ser uma estratégia válida nesse cenário.⁸⁵

A imunoterapia, apesar de ter modificado panorama da Oncologia nos últimos anos, não se mostrou eficaz nos pacientes com CCR metastático não selecionados.⁸⁵ Já na população selecionada, ou seja, nos pacientes com MSI-H, que correspondem a aproximadamente 4 a 5% dos CCRs metastáticos, os resultados são promissores.⁸⁵ Há pouco, o pembrolizumabe (anticorpo anti-PD1) no KENOTE-177 demonstrou resultados expressivos nesta população com MSI-H, em primeira linha em comparação a quimioterapia padrão, em termos de SLP mediana, duração de resposta e taxa de resposta objetiva.¹¹⁴ Foi avaliado em primeira linha também, o nivolumabe (anti-PD-L1) associado ao ipilimumabe (anti-CTLA-4), no ensaio CheckMate 142, onde em sua atualização foi vista uma taxa de resposta objetiva de

69%, além de SLP e SG em 24 meses de 74% e 79%, respectivamente, para os pacientes com Dmmr.¹¹⁵ Para pacientes politratados com MSI-H, tanto o pembrolizumabe, quanto o nivolumabe já haviam evidenciado boa resposta em termos SLP e taxa de resposta objetiva.^{116,117}

Em tumores com rearranjo do gene NTRK, o larotrectinibe e o entrectinibe, mostram-se como terapias possíveis.^{118,119}

Ainda, em termos de tratamento cirúrgico para o CCR, os pacientes com doença metastática inicialmente ressecável e com critérios prognósticos favoráveis, tem a ressecção inicial recomendada, seguida de quimioterapia adjuvante com FOLFOX ou XELOX.⁸⁵ Nos pacientes em que o prognóstico é desfavorável ou não claro, pode-se optar por quimioterapia perioperatória, com fluropirimidina e oxaliplatina.⁸⁵

Já para os pacientes com doença não ressecável inicialmente, mas passíveis de conversão para doença ressecável, e com condições clínicas permissíveis para um tratamento mais agressivo, deve-se considerar o perfil molecular e características do tumor.⁸⁵ Os pacientes RAS selvagem e com tumor em cólon esquerdo, quimioterapia a base fluoropirimidina associada a anti-EGFR deve ser considerado; enquanto para os tumores do cólon direito, o *triplet* de platina associado ao bevacizumabe é a primeira escolha, sendo uma opção plausível a troca pelo o *doublet* em combinação com anti-VGFR.⁸⁵ Para os pacientes RAS mutado, tanto o *doublet* associado a bevacizumabe quanto o *triplet* (FOLFOXIRI) associado ao bevacizumabe, são opções válidas.⁸⁵ A duração da terapia de conversão idealmente não deve exceder 6 meses, e os pacientes devem ser reavaliados a cada 8 a 12 semanas.⁸⁵

Por fim, os pacientes com doença oligometastática ainda podem ser tratados através de técnicas ablativas, como uma possível alternativa ao tratamento cirúrgico.⁸⁵

2.12 ESTADO NUTRICIONAL E IMUNOLÓGICO DO PACIENTE ONCOLÓGICO

Apesar dos avanços no tratamento oncológico, o prognóstico do paciente com câncer colorretal permanece insatisfatório.¹²⁰ Atualmente, o principal indicador prognóstico é o estadiamento TNM, entretanto ele possui limitações, uma vez que pacientes com mesmo estadiamento evoluem com diferentes desfechos. Assim,

outras ferramentas são necessárias para aumentar a acurácia prognóstica desses pacientes.¹²⁰

O estado nutricional e imunológico do paciente com câncer parece estar associado aos resultados oncológicos a longo prazo, sendo de tal maneira importante identificar os aspectos imunológicos e nutricionais de cada indivíduo que será exposto a qualquer tipo de tratamento, seja ele cirúrgico, quimioterápico ou radioterápico.¹²¹ Já é estabelecido que a identificação de alterações nutricionais, bem como o tratamento precoce das mesmas, é capaz de impactar positivamente no prognóstico do paciente oncológico, além de possibilitar uma melhor qualidade de vida.¹²²

O índice de massa corpórea (IMC) é um parâmetro amplamente utilizado, devido a sua simplicidade.¹²³ Para o cálculo do IMC é necessário apenas saber o peso e altura do paciente.¹²³ Através do IMC é possível classificar o paciente em baixo peso, eutrófico, sobrepeso ou obeso.

Contudo, ao considerar apenas o IMC, não é possível estabelecer a composição desse peso, em gordura e massa magra.¹²³ O câncer tem impactos na composição corporal do doente, e, por isso, tem-se utilizado outros meios para poder estimar adequadamente o perfil nutricional do paciente.¹²⁴

2.12.1 Caquexia do câncer

A caquexia é caracterizada por perda progressiva de tecido adiposo e muscular, associada ou não a anorexia, podendo causar importante redução da qualidade de vida, diminuição da sobrevida, pior tolerância e aumento dos efeitos colaterais da quimioterapia.¹²⁵ Aproximadamente 50% dos pacientes com câncer evoluem com caquexia.^{125,126} Cerca de 20% dos óbitos por câncer é decorrente da caquexia.¹²⁷

A anorexia é definida pela perda do desejo de se alimentar, e pode ser induzida pelo próprio tumor, ou pode ser decorrente do tratamento oncológico.¹²⁸ Apesar da anorexia ser frequente em pacientes com câncer, a perda ponderal em pacientes com caquexia não pode ser completamente justificada apenas pela ingesta insuficiente de calorias.¹²⁶ Somado a ingesta calórica reduzida, existem fatores metabólicos complexos envolvidos na fisiopatologia da caquexia, que cursam com aumento do gasto energético basal e resultam em perda de massa magra, devido a degradação do tecido muscular.¹²⁵⁻¹²⁷ Dessa forma, a caquexia do câncer inclui em

seu processo a liberação de fatores de mobilização de lipídios e indutores de proteólise, produção de citocinas inflamatória, além de alteração do metabolismo intermediário.¹²⁹

No que concerne as citocinas que estão associadas ao processo da caquexia, temos o fator de necrose tumoral- α (TNF- α), interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6) e interferon- γ (IFN- γ).¹²⁹ Essas citocinas podem levar a efeitos que mimetizam a sinalização da leptina e suprimem a sinalização do neuropeptídeo Y (NPY) e da grelina, resultando em anorexia sustentada e caquexia, não seguida dos mecanismos compensatórios usuais.¹²⁵ De tal maneira, a perda ponderal observada em pacientes com câncer distingue-se daquela observada na inanição.¹²⁵

A produção de citocinas pode ocorrer tanto pela própria produção tumoral, quanto pela resposta do hospedeiro ao tumor e parece se intensificar à medida que o câncer progride.¹²⁵ Ainda, as citocinas tem sido associadas a indução de perda muscular em pacientes oncológicos. Acredita-se que seja um processo multifatorial, que envolve a inibição da síntese de proteína, aumento da proteólise muscular, ou a combinação de ambos.¹²⁵

A perda de tecido adiposo, também presente na caquexia do câncer, ocorre devido ao aumento da mobilização de lipídios, redução da lipogênese e diminuição da atividade da lipase lipoprotéica (LPL).¹²⁹ A LPL é uma enzima responsável por realizar a depuração dos triglicérides do plasma, mecanismo este que é inibido pelas citocinas.¹²⁹ Acredita-se também que a produção pelo tumor de um fator de mobilização de lipídios (LMF) contribua para a perda de tecido adiposo.¹²⁹ O LMF age diretamente no tecido adiposo levando a liberação de glicerol e ácidos graxos, através do aumento do AMP cíclico intracelular, de forma semelhante aos hormônios lipolíticos fisiológicos. Tais alterações metabólicas, resultam em redução do armazenamento de gordura e caquexia, sobretudo quando associada a diminuição da ingestão de alimentos.¹²⁹

Quanto a classificação clínica, a caquexia pode ser dividida em três estágios: pré-caquexia, caquexia e caquexia refratária.¹³⁰ A pré-caquexia é definida clinicamente pela perda de peso involuntária menor ou igual a 5%, nesse estágio alterações metabólicas e clínicas iniciais, como a anorexia por exemplo, costumam preceder a perda ponderal involuntária.¹³⁰ Para os pacientes com perda ponderal involuntária superior a 5% nos últimos 6 meses, ou índice de massa corporal (IMC) menor que 20kg/m² e perda peso continua superior a 2%, ou sarcopenia e perda de

peso contínua de mais de 2%, que não preenchem critérios para caquexia refratária, são classificados como portadores caquexia.¹³⁰ No estágio de caquexia refratária ocorre catabolismo ativo ou presença de fatores que tornam o tratamento da perda ponderal não mais possível. Nesse estágio a expectativa de vida é inferior a 3 meses e o paciente possui um baixo performance status.¹³⁰

Uma abordagem multifatorial é importante no manejo da caquexia.¹²⁵ A cura do câncer é a melhor maneira de tratar a caquexia, porém isso nem sempre é possível.^{125,129} Outras opções terapêuticas incluem um aporte nutricional adequado e uso de agentes farmacológicos, com intuito de impedir a perda de massa muscular e de tecido adiposo.¹²⁹ A identificação de efeitos colaterais ao tratamento oncológico, como náuseas e vômitos, mucosite oral, ou até mesmo a identificação de obstrução do trato gastrointestinal, que pode decorrer do próprio tumor, são importantes para que sejam tomadas medidas que solucionem, quando possível, tais condições.¹²⁹

2.12.2 Sarcopenia

A sarcopenia é uma síndrome relacionada a perda generalizada e progressiva de massa muscular e força, que pode resultar em piora da qualidade de vida, incapacidade, queda e morte.¹³¹ Esse termo, sarcopenia, foi proposto inicialmente em 1989, por Irwin Rosenberg, para descrever essas alterações causada pelo envelhecimento.¹³²

Os mecanismos e as causas da sarcopenia variam de um indivíduo para outro,¹³³ entre eles podemos citar: alterações hormonais sexuais, alterações na síntese de proteínas, na proteólise, na integridade neuromuscular, aumento do conteúdo de gordura muscular, inatividade física, ingestão nutricional inadequada e alterações endócrinas.^{131,133} Duas terminologias foram sugeridas recentemente: sarcopenia primária e sarcopenia secundária. A sarcopenia primária, está relacionada ao envelhecimento; já a secundária, relacionada a doenças, nutrição inadequada, má absorção, imobilidade ou sedentarismo.^{131,133}

Quanto aos estágios, a sarcopenia pode ser classificada em: pré-sarcopenia, quando há perda de massa muscular que não impacta na performance ou na força muscular do paciente; sarcopenia, quando a perda muscular é associada a perda de força muscular ou baixa performance; e sarcopenia severa, quando além

da perda de massa muscular há associação a baixa performance e perda de força muscular.¹³¹

Apesar da sarcopenia fazer parte da caquexia, vale ressaltar que nem todo paciente sarcopênico é caquético.^{131,133}

Outra terminologia empregada para descrever os pacientes em que a massa muscular é perdida enquanto a massa gorda é preservada ou até mesmo aumentada, é a obesidade sarcopênica.¹³³ Já é estabelecido que a obesidade piora a sarcopenia, ao aumentar a infiltração gordurosa no tecido muscular e ao diminuir as condições físicas.¹³⁴

Nos pacientes com câncer colorretal, a sarcopenia aumenta a morbidade pós-operatória.¹³⁴ Além disso, impacta nos desfechos oncológicos, ao diminuir a sobrevida global (SG), sobrevida livre de doença (SLD), sobrevida livre de progressão (SLP) e a sobrevida câncer específica (SCE).¹³⁴ Impacta também no aumento da toxicidade relacionada a quimioterapia.¹³⁴

Para o diagnóstico da sarcopenia é necessário avaliar três parâmetros: desempenho físico, força muscular e quantidade de massa muscular.^{131,134} O desempenho físico é um conceito que inclui a função corporal relacionada à locomoção e pode ser mensurado através do teste de caminhada de 400 metros ou pela velocidade da marcha, por exemplo.¹³⁴ A força muscular pode ser medida pelo teste elevação da cadeira e força de preensão.¹³⁴ A quantidade de massa muscular pode ser avaliada por diferentes técnicas, entre elas através da tomografia computadorizada, ressonância magnética, absorciometria de raio-X de energia dupla (DXA), ou até mesmo através da medida da circunferência da panturrilha.¹³⁴

O tratamento da sarcopenia envolve uma abordagem multidisciplinar.¹³⁴ A abordagem inclui terapia nutricional, fisioterapia, exercícios físicos e agentes orexígenos.¹³⁴

2.12.3 Mioesteatose

A mioesteatose é definida como um acúmulo de gordura intramuscular e está relacionada a diminuição da qualidade muscular.^{135,136} Pode ocorrer no processo de envelhecimento, sedentarismo, obesidade ou em diferentes patologias, como no câncer.^{136,137}

Tipicamente, o termo mioesteatose descreve: o tecido adiposo intermuscular (TAIM), correspondente ao tecido adiposo extracelular encontrado entre os grupos musculares e abaixo da fáscia; o tecido adiposo intramuscular, aquele tecido adiposo extracelular encontrado dentro do músculo; e, por fim, lipídios intramiocelulares (LIMC).¹³⁶

A fisiopatologia exata da mioesteatose, bem como sua associação a sarcopenia, ainda não foi completamente esclarecida.¹³⁵ Acredita-se que a resposta inflamatória sistêmica em pacientes com câncer colorretal esteja associada a sarcopenia e mioesteatose.¹³⁵

Quanto aos mecanismos biológicos do aumento da mioesteatose, existem algumas teorias, mesmo não sendo consensuais até o momento, entre elas: disfunção mitocondrial, alteração neuromuscular que resulta em diminuição da capacidade regenerativa, alteração da sinalização da leptina e envolvimento de células tronco precursoras do músculo esquelético.¹³⁶

O corte transversal da tomografia computadorizada, ao nível da terceira vértebra lombar, é um dos métodos utilizados para avaliar a mioesteatose. Alguns autores utilizam como ponto de corte um valor médio inferior a 41 unidades de Hounsfield (HU) pra pacientes com IMC menor que 25 kg/m² e um valor médio abaixo de 33HU para um IMC superior a 25 kg/m².¹³⁵ Utilizando esses pontos de corte, foi observado por alguns autores que pacientes com baixa radiodensidade musculoesquelética (SMD) apresentavam menor sobrevida global e sobrevida câncer específica, em pacientes com câncer colorretal, quando comparado a com os que apresentavam SMD normal.¹³⁵

Outrossim, outros estudos realizados em pacientes com tumores sólidos mostraram que o aumento do tecido adiposo visceral, a depleção de massa muscular e a mioesteatose se associaram ao aumento da toxicidade à quimioterapia.¹³⁸

2.12.4 Marcadores inflamatórios

O microambiente tumoral e a resposta inflamatória associam-se ao desenvolvimento e progressão do câncer e podem correlacionar-se à resposta inflamatória sistêmica.¹³⁹

Parâmetros como a proteína C reativa (PCR), albumina, algumas citocinas, leucócitos e seus subtipos, mensurados no sangue, espelham a resposta inflamatória

sistêmica.¹³⁹ Com objetivo de criar ferramentas prognósticas, marcadores bioquímicos têm sido incorporados para diferentes tipos de câncer.¹³⁹

Estudos recentes sugerem que a razão entre neutrófilos e linfócitos (RNL) elevada está associada a uma pior sobrevida global em pacientes com câncer.^{139,140} Pequenos estudos também demonstraram que a quimioterapia pode normalizar a RNL elevada, o que pode evitar tratamentos ineficazes, por exemplo, sendo útil para personalizar o tratamento em pacientes com câncer avançado, ao avaliar os efeitos iniciais da terapia sistêmica.¹³⁹

Da mesma forma, outros marcadores sanguíneos, como a razão entre linfócitos e monócitos e a razão entre plaquetas e linfócitos, avaliados frequentemente, são capazes de prever a resposta ao tratamento e a sobrevida.¹⁴¹

Os níveis inflamatórios também servem como um marcador de complicações pós-operatórias.¹⁴² O aumento dos marcadores inflamatórios, conforme evidenciado em diferentes estudos em pacientes com câncer colorretal, prevê uma pior sobrevida.¹⁴³

2.12.5 Índice prognóstico nutricional

Há alguns anos estudos vem demonstrando estreita correlação entre o status nutricional e inflamatório do paciente e o câncer.¹⁴³ A interação entre o hospedeiro e o tumor provoca uma resposta inflamatória sistêmica, com consequente liberação de citocinas, além de uma resposta neuroendócrina, que desencadeia um desequilíbrio hormonal, que pode resultar em anorexia e catabolismo.¹⁴⁴

Estima-se que aproximadamente 33 a 41% dos pacientes com câncer colorretal apresentem algum grau de desnutrição ao diagnóstico.⁷ A desnutrição está associada ao aumento da hospitalização, complicações pós-operatórias, toxicidades ao tratamento oncológico, além de menor sobrevida livre de progressão, aumento da mortalidade e pior qualidade de vida.⁷ No câncer colorretal especificamente, a incidência da desnutrição chega a 31%.⁸

O prognóstico do câncer é determinado não só por características relacionadas ao tumor, mas também por aspectos nutricionais e imunológicos, conforme mostram alguns estudos.¹²⁰ Não obstante, frequentemente os fatores prognósticos mais utilizados são os que se correlacionam diretamente as características do tumor, como as morfológicas e genômicas, por exemplo, enquanto

os estados nutricional e imunológico são desprezados.⁷ Acredita-se que a inflamação sistêmica desempenhe papel importante na carcinogênese, invasão e no processo metastático do câncer colorretal.⁷

Com o objetivo de avaliar essas alterações nutricionais e inflamatórias em pacientes oncológicos, foram desenvolvidos alguns *scores*, entre eles o índice prognóstico nutricional (IPN), obtido através da análise de sangue periférico antes do início do tratamento oncológico.¹⁴⁴ Sua simplicidade e eficiência, faz com o IPN seja uma ferramenta de fácil aplicação e utilização.¹²⁰

O IPN foi criado em 1984, inicialmente para avaliar o status nutricional de pacientes cirúrgicos, e, posteriormente foi observado sua correlação como fator prognóstico em alguns tipos de câncer.^{8,120}

O cálculo do índice prognóstico nutricional se dá através da seguinte fórmula: $IPN = (10 \times \text{albumina sérica [g/dl]}) + 0,005 \times \text{linfócitos}/\mu\text{L}$.¹⁴⁴ A albumina é um marcador importante do status nutricional, assim como os linfócitos são importantes marcadores do funcionamento do sistema imunológico.⁷ Alto índice prognóstico nutricional indica uma melhor situação do paciente.

Os mecanismos que determinam o impacto prognóstico do IPN não são completamente esclarecidos.⁷ A albumina sérica é produzida principalmente pelos hepatócitos e sua síntese é regulada por diferentes citocinas pró-inflamatórias, que se associam ao hospedeiro, células cancerígenas e ao microambiente tumoral, podendo desempenhar importante papel na carcinogênese, angiogênese e progressão tumoral.⁷ Dessa forma, a albumina sérica está relacionada a uma resposta inflamatória aumentada.⁷ Os linfócitos incluem células como CD4+, CD8+, natural killer (NK), entre outras, que estão associadas a imunidade tumoral. Assim, a redução de linfócitos e uma imunidade tumoral prejudicada estão relacionadas.⁷

O valor de corte do índice prognóstico nutricional não é padronizado na literatura, alguns estudos usam valores de corte empíricos variando entre 45 e 46, enquanto outros utilizam a mediana como valor de corte entre 45 e 49.⁸

Um estudo retrospectivo contendo 365 pacientes com câncer colorretal ressecado, evidenciou que o IPN foi uma ferramenta prognóstica independente para sobrevida e complicações pós-operatórias.¹⁴⁵ Ainda, nesse estudo, foi observado que o índice prognóstico nutricional teve valor prognóstico semelhante ao do TNM pós-operatório e ao nível de CEA.¹⁴⁵

Outro estudo retrospectivo avaliou 896 pacientes com câncer de cólon submetidos a cirurgia laparoscópica com intuito curativo, foram comparados de acordo com o IPN. Foi evidenciado que o um baixo índice prognóstico nutricional pré-operatório se associou a mais complicações pós-operatórias, estágio avançado do tumor e pior prognóstico.¹⁴⁶

Da mesma forma, outros estudos demonstraram o valor prognóstico do IPN. Esses estudos são resumidos no quadro abaixo:

Quadro 3 – Resumo dos estudos que avaliam índice prognóstico nutricional em câncer colorretal.

Estudo	Tipo de estudo	Características da população	Avaliação de IPN	Resultados
Luvián-Morales J, et al (2019). ⁷	Retrospectivo	Mexicana Câncer colorretal N= 3301 Estádio clínico: I-IV	Sim, pré-tratamento	IPN foi um fator prognóstico significativo e independente em pacientes com CCR.
Yang Y, et al (2016). ¹²⁰	Retrospectivo	Chinesa Câncer colorretal N= 2062 Estádio clínico: I-IV	Sim, pré-tratamento	Baixo IPN foi um fator prognóstico independente para SG e sobrevida câncer específica inferior. IPN esteve associado a características tumorais avançadas.
Sun K, et al (2014). ¹²¹	Metanálise 14 estudos	Chinesa/Japonesa Câncer colorretal, gástrico, pancreático, esofágico hepatocarcinoma e mesotelioma pleural N= 3414	Sim, pré-tratamento	IPN foi um fator prognóstico independente para SG e complicações pós-operatórias, mas não para sobrevida câncer específica.
Tokunaga R, et al (2015). ¹⁴⁷	Retrospectivo	Japonesa Câncer colorretal N= 556 Estádio clínico: I-IV	Sim, pré-tratamento cirúrgico.	IPN pré-operatório prevê complicações graves, recorrência e pior prognóstico em pacientes com câncer colorretal submetidos à ressecção do tumor primário.
Ramos-Ramirez M, et al (2019). ¹⁴⁸	Retrospectivo	Mexicana Câncer de reto localmente avançado submetidos a quimiorradioterapia neoadjuvante seguido de cirurgia. N= 132	Sim, pré e pós-tratamento neoadjuvante (diferença entre as duas medidas).	A diferença entre o IPN pré e pós-tratamento baixa esteve associada a um aumento na sobrevida livre de doença e foi um preditor independente de recorrência.

Peng J, et al (2017). ¹⁴⁶	Retrospectivo	Chinesa Câncer de cólon Estádio clínico: III N= 274	Sim, pré-operatório.	IPN pré-operatório foi um fator preditor relacionado aos resultados de sobrevida em pacientes com câncer de cólon estágio III que recebem ressecção tumoral curativa seguida por quimioterapia adjuvante.
Nozoe T, et al (2012). ¹⁴⁹	Retrospectivo	Câncer colorretal Estádio clínico: I-IV N= 219	Sim, pré-operatório.	IPN pode ser utilizado como fator prognóstico independente de sobrevida em pacientes com câncer colorretal.

Fonte: Elaboração própria.

3 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo retrospectivo, analítico, transversal, realizado no ambulatório de Oncologia Clínica do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), através da consulta de prontuários dos pacientes com câncer de reto atendidos no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2016.

A amostra desse estudo foi composta por pacientes com diagnóstico histológico de carcinoma de reto não metastático, submetidos ressecção cirúrgica total do tumor, acima de 18 anos, que foram atendidos no ambulatório de Oncologia Clínica da UNICAMP, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2016. Os pacientes poderiam ter realizado tratamento neoadjuvante e quimioterapia adjuvante, quando indicado pelo médico assistente.

Foram excluídos pacientes com idade inferior a 18 anos, com doença metastática, com histologia que não fosse de carcinoma ou que perderam seguimento durante o tratamento. Foram excluídos prontuários que não continham todas as informações necessárias para a realização desse trabalho. Para sistematizar a coleta das informações, foi utilizado o programa REDCAP.

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UNICAMP (CAAE: 22438319.9.0000.5404). Houve a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, por se tratar de um estudo retrospectivo de levantamento de informações de prontuários dos pacientes, não tendo havido nenhuma coleta com entrevistas estruturadas ou semiestruturadas ao participante da pesquisa. O estudo foi desenvolvido através das normas da resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) e demais resoluções pertinentes ao desenvolvimento de pesquisa com seres humanos.

3.1 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados coletados foram analisados através da construção de tabelas e as diferenças entre os grupos foram avaliadas pelo teste T-student ou de Mann-Whitney, para variáveis contínuas, teste Qui Quadrado ou Teste Exato de Fisher, para variáveis categóricas. O método de Kaplan-Meier foi utilizado para comparar a sobrevida entre os grupos e o teste de log-rank para definir a existência de diferenças significativas entre as curvas. Ainda, foi realizado a análise univariada e multivariada,

para verificar a associação dos fatores relacionados as características dos pacientes e do tumor aos desfechos de sobrevida global e sobrevida livre de doença. Na análise multivariada, as variáveis com $P < 0,1$ identificadas na univariada foram usadas, e os ajustes foram feitos por meio da análise de regressão multivariada de Cox.

A perda ponderal foi estimada através do relato do peso habitual reportado pelo paciente durante a anamnese subtraída pelo peso apresentado na primeira consulta. Dados referente ao consumo de álcool, tabagismo e índice de comorbidade de Charlson, também foram resgatados da anamnese da primeira consulta no ambulatório de Oncologia.

O performance status foi estimado pelo Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).¹⁵⁰ A análise das toxicidades apresentadas durante o tratamento quimioterápico se deu levando em consideração a quinta edição do Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) do National Cancer Institute (NCI) norte-americano.¹⁵¹

O índice prognóstico nutricional foi calculado através da fórmula: $IPN = (10 \times \text{albumina sérica [g/dl]}) + 0,005 \times \text{linfócitos}/\mu\text{L}$.¹⁴⁴ Os valores do IPN foram estimados utilizando o índice de Youden para calcular o ponto de corte, sendo obtido as seguintes referências: <41 (baixo IPN) e >41 (alto IPN).

As imagens de tomografia de abdome obtidas retrospectivamente no sistema de imagens médicas da UNICAMP, Arya, foram utilizadas para realizar a avaliação corporal dos pacientes. Apenas fizeram parte dessa análise as tomografias realizadas para estadiamento e diagnóstico, previamente a qualquer tipo de tratamento. Foi considerado para os cálculos, a média de duas imagens consecutivas da região da secção transversal da terceira vértebra lombar.

As áreas de tecido adiposo e muscular (cm^2) foram calculadas com auxílio do Software SliceOMatic V.5.0 (Tomovision, Canada), levando-se em consideração as características anatômicas (músculos abdominais: psoas, eretor espinhal, quadrado lombar, transverso abdominal, oblíquo externo e interno e reto abdominal) e as diferenças de radiodensidades dos tecidos, estimadas pelos limiares de unidades de Hounsfield (HU), conforme critérios estabelecidos pela literatura:^{152,153}

- a) músculo (-29 a 150 HU);
- b) tecido adiposo visceral (-150 a -50 HU);
- c) tecido adiposo subcutâneo (-190 a -30 HU);
- d) tecido adiposo intramuscular (-190 a -30 HU).

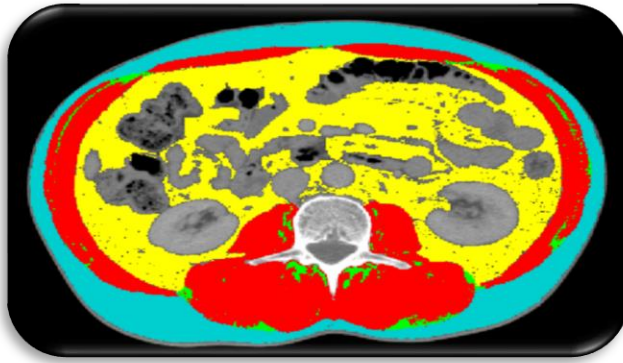


Figura 1- Imagem simbólica que ilustra a análise de composição corporal a partir da tomografia computadorizada. Área de tecido adiposo subcutâneo (azul), intramuscular (verde) e visceral (amarelo), e área muscular (vermelho).

Fonte: Elaborada pela autora. Imagem computadorizada

As áreas dos tecidos adiposo e muscular foram normatizadas pela altura dos indivíduos, para o cálculo dos seguintes índices:

- a) Índice de músculo esquelético (IME): $\text{área músculo esquelético (cm}^2) \div \text{altura (m}^2)$;
- b) índice de gordura visceral (TAV): $\text{área de gordura visceral (cm}^2) \div \text{altura (m}^2)$;
- c) índice de gordura subcutânea (IGS): $\text{área de gordura subcutânea (cm}^2) \div \text{altura (m}^2)$.

A infiltração de gordura na área muscular foi caracterizada a partir da atenuação muscular média (AMM). Os pontos de corte para a classificação de sarcopenia, obesidade visceral e mioesteatose foram determinados a partir dos critérios para pacientes oncológicos descritos na Tabela 1:

Tabela 1 - Critérios diagnósticos da sarcopenia, obesidade visceral e mioesteatose.

Evento	Classificação	
	Sexo Feminino	Sexo Masculino
Sarcopenia	IME < 41cm ² /m ²	IME < 43cm ² /m ² se IMC < 25Kg/m ² OU IME < 53cm ² /m ² se IMC ≥ 25 Kg/m ²
Obesidade Visceral	TAV > 80,1cm ²	TAV > 163,8cm ²
Mioesteatose	AMM < 41HU se IMC ≤ 24,9Kg/m ² OU AMM < 33HU se IMC ≥ 25Kg/m ²	

Legenda: IME: índice de músculo esquelético /TAV: Índice de gordura visceral / IMC: índice de massa corporal / AMM: atenuação muscular média/ HU: unidade de Hounsfield.

Fonte: Elaboração própria, adaptado de Lee CM et al.

O índice inflamatório sistêmico foi avaliado através da análise do hemograma. O cálculo levou em consideração a razão entre o número de neutrófilos pelo número de linfócitos (RNL), em que quanto maior essa razão pior é a inflamação.¹⁴¹ Outro biomarcador inflamatório utilizado foi a razão entre as plaquetas

pela de linfócitos (RPL), em que quanto mais elevada a RPL, maior a inflamação, conforme descrito na literatura.¹⁴¹ Por fim, houve também a avaliação do biomarcador inflamatório RLM, razão de linfócito por monócitos, em que quanto menor a razão de RLM, mais severa é a inflamação sistêmica.¹⁴¹

A sobrevida global (SG) foi calculada da data do diagnóstico a data de óbito por qualquer etiologia. A sobrevida livre de doença (SLD) foi calculada a partir da primeira data de recidiva do tumor (local ou à distância) ou data de óbito por qualquer etiologia. Os testes aplicados foram bicaudais, com valores de $p < 0,05$ considerados significativos. As análises foram realizadas no programa estatístico Stata versão 12.0 (StataCorp LP®).

4 RESULTADOS

No período compreendido entre janeiro de 2000 e dezembro de 2016 foram avaliados um total de 433 pacientes com diagnóstico de câncer de reto estágio I, II e III. Desses, foram excluídos 135 pacientes, por não preencher todos os critérios para análise do estudo (Figura 2).

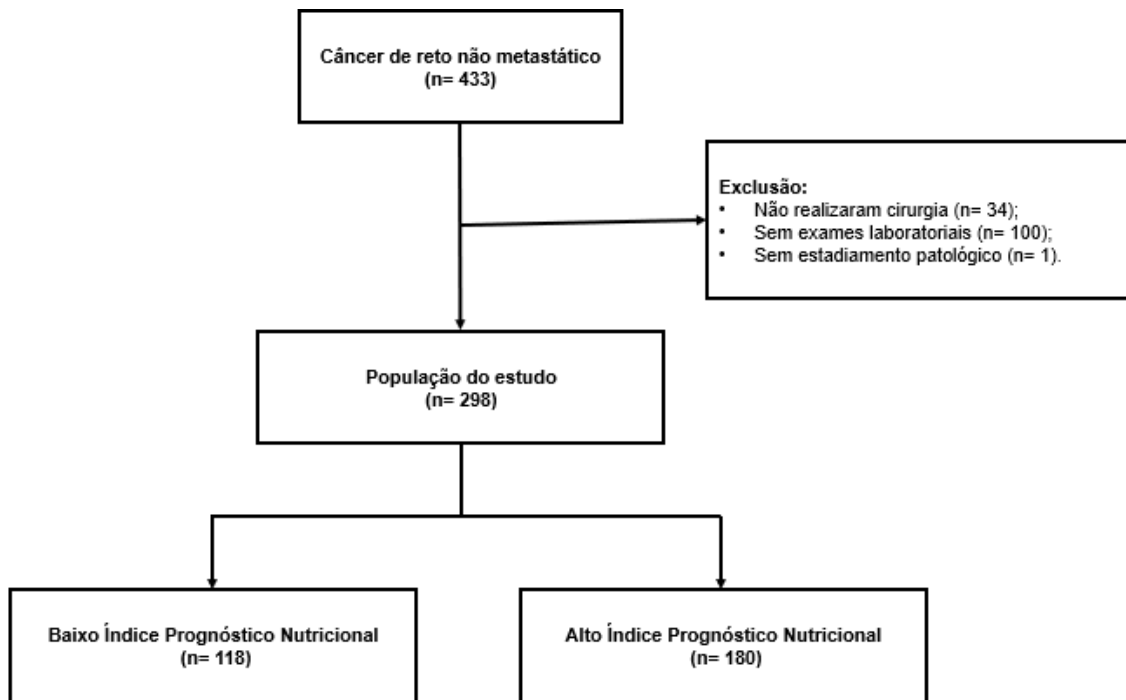


Figura 2 – Fluxograma dos pacientes com câncer de reto atendidos no Hospital das Clínicas da UNICAMP entre janeiro de 2000 a dezembro de 2016.

Fonte: Elaboração própria

Dos 298 pacientes que compuseram essa análise, 118 possuíam baixo índice prognóstico nutricional e 180 pacientes possuíam alto índice prognóstico nutricional (Figura 2).

As características da população, tanto demográficas, como patológicas, podem ser observadas na Tabela 2. A maioria dos pacientes apresentavam idade inferior a 65 anos (61,4%). Dos 118 pacientes com baixo IPN, 54,2% tinham idade menor que 65 anos e dos 180 pacientes com alto IPN, 66,1% tinham idade inferior a 65 anos, sendo significativamente estatístico ($p=0,039$, através do cálculo realizado pelo Teste Qui Quadrado).

Tabela 2 - Características demográficas e patológicas de pacientes com câncer de reto estágio I-III de acordo com o índice prognóstico nutricional (IPN).

Características	Todos os pacientes, n=298	Baixo IPN (<41), n=118	Alto IPN (>41), n=180	P
Idade, Nº (%)				
< 65 anos	183 (61,4)	64 (54,2)	119 (66,1)	0,039 ^a
> 65 anos	115 (38,6)	54 (45,8)	61 (33,9)	
Sexo, Nº (%)				
Feminino	126 (42,3)	51 (43,2)	75 (41,7)	0,791 ^a
Masculino	172 (57,7)	67 (56,8)	105 (58,3)	
IMC (kg/m²), mediana (IQR)	25,3 (22,4-28,4)	24,1 (20,8-27,5)	25,9 (22,9-29,1)	0,001 ^b
Perda ponderal, Nº (%)				
< 5%	135 (45,3)	52 (44,1)	83 (46,1)	0,697 ^a
> 5%	162 (54,4)	66 (55,9)	96 (53,3)	
NR	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,6)	
Consumo de álcool, Nº (%)				
Não	203 (68,1)	76 (64,4)	127 (70,6)	0,278 ^a
Sim	93 (31,2)	41 (34,8)	52 (28,9)	
NR	2 (0,7)	1 (0,8)	1 (0,5)	
Tabagismo, Nº (%)				
Não	164 (55,0)	59 (50,0)	105 (58,3)	0,164 ^a
Sim	132 (44,3)	58 (49,1)	74 (41,1)	
NR	2 (0,7)	1 (0,9)	1 (0,6)	
Índice de comorbidade de Charlson, Nº (%)				
2-3	128 (43,0)	44 (37,3)	84 (46,7)	0,110 ^a
≥ 4	170 (57,0)	74 (62,7)	96 (53,3)	
ECOG, Nº (%)				
0-1	273 (91,6)	111 (94,1)	162 (90,0)	0,403 ^b
2	5 (1,7)	3 (2,5)	2 (1,1)	
NR	20 (6,7)	4 (3,4)	16 (8,9)	
Invasão angiolinfática, Nº (%)				
Não	192 (64,4)	63 (53,4)	129 (71,7)	0,007
Sim	73 (24,5)	37 (31,4)	36 (20,0)	
NR	33 (11,1)	18 (15,2)	15 (8,3)	
Invasão perineural, Nº (%)				
Não	201 (67,4)	75 (63,6)	126 (70,0)	0,956
Sim	61 (20,5)	23 (19,5)	38 (21,1)	
NR	36 (12,1)	20 (16,9)	16 (8,9)	
Topografia, Nº (%)				
Reto baixo	176 (59,0)	67 (56,8)	109 (60,5)	0,789
Reto médio	78 (26,2)	32 (27,1)	46 (25,6)	
Reto alto	44 (14,8)	19 (16,1)	25 (13,9)	
Estádio, Nº (%)				
I	84 (28,2)	35 (29,7)	49 (27,2)	0,332 ^a
II	111 (37,2)	38 (32,2)	73 (40,6)	
III	103 (34,6)	45 (38,1)	58 (32,2)	

Tratamento neoadjuvante, Nº (%)				
Não associado a tratamento adjuvante	83 (27,9)	39 (33,0)	44 (24,4)	0,208 ^b
Associado a tratamento adjuvante	165 (55,4)	58 (49,2)	107 (59,4)	
Tratamento adjuvante NR	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,6)	
Não realizou neoadjuvância, Nº (%)	49 (16,4)	21 (17,8)	28 (15,6)	
Cirurgia de urgência, Nº (%)	11 (3,7)	6 (5,1)	5 (2,8)	0,357 ^c

Legenda: IMC: índice de massa corpórea; NR: não reportado; IQR: Intervalo interquartil; ^a Teste Qui Quadrado; ^b Teste Exato de Fisher; ^c Teste de Mann-Whitney.

Fonte: Elaboração própria

Numericamente, houve um predomínio do sexo masculino quando comparado ao sexo feminino, em ambos os grupos de IPN, porém sem significância estatística ($p= 0,791$).

Foi observado um maior acometimento do reto baixo em ambos os grupos e o estadiamento mais frequente foi o II e o III (Tabela 2).

A invasão angiolinfática esteve presente em 31,4 % dos pacientes com baixo IPN e em 20% dos pacientes com alto IPN ($p= 0,007$). A invasão perineural não teve impacto estatístico significativo ($p= 0,956$), assim como o índice de comorbidade de Charlson ($p= 0,110$), a perda ponderal maior ou menor que 5% ($p= 0,697$), consumo de álcool ($p= 0,278$) e tabagismo ($p= 0,164$) (Tabela 2).

Ao total 249 (83,5%) pacientes foram submetidos a tratamento neoadjuvante. Desses, 33% e 24,4%, com baixo e alto IPN, respectivamente, não foram submetidos a tratamento adjuvante complementar. Os demais 49,2% dos pacientes com baixo IPN e 59,4% com alto IPN, foram submetidos a adjuvância (Tabela 2).

A cirurgia de urgência ocorreu na minoria dos pacientes, em ambos os grupos (Tabela 2).

Tabela 3 - Composição corporal e índices inflamatórios dos pacientes com câncer de reto de acordo com o IPN.

Características	Todos os pacientes n=93	Baixo IPN (<41) n=34	Alto IPN (>41) n=51	P
Tecido muscular				
Área (cm ²), média (DP)				
Todos os pacientes	11,6 (8,4)	12,2 (8,6)	11,3 (8,3)	0,615 ^a
Feminino	12,7 (10,3)	12,8 (11,3)	12,7 (10,1)	0,981 ^a
Masculino	10,8 (6,8)	11,8 (7,1)	10,1 (6,6)	0,362 ^a
IME (cm ² /m ²), média (DP)				
Todos os pacientes	52,2 (9,3)	49,4 (8,6)	53,9 (9,4)	0,025 ^a
Feminino	47,6 (9,3)	42,7 (8,7)	49,8 (8,9)	0,027 ^a
Masculino	55,5 (7,9)	57,1 (8,7)	53,0 (6,0)	0,065 ^a
Radiodensidade (HU), média (DP)				
Todos os pacientes	33,9 (10,2)	32,3 (9,6)	34,8 (10,6)	0,272 ^b
Feminino	31,7 (9,7)	29,8 (8,6)	32,6 (10,2)	0,410 ^b
Masculino	35,4 (10,4)	33,7 (10,0)	36,5 (10,7)	0,344 ^b
Área TAIM (cm ²), mediana (IQR)				
Todos os pacientes	9,0 (6,4–15,0)	9,3 (6,0–16,4)	8,3(6,5–13,3)	0,615 ^b
Feminino	9,4 (6,4–15,9)	9,5 (4,8–16,4)	9,2 (6,4–15,4)	0,875 ^b
Masculino	8,3 (6,3–14,2)	9,3 (6,0–17,2)	8,0 (6,9–12,9)	0,419 ^b
Tecido adiposo visceral				
Área TAV (cm ²), mediana (IQR)				
Todos os pacientes	141,2 (80,9–202,4)	124,5 (72,8–187,4)	141,9 (100,2–212,0)	0,271 ^b
Feminino	124,5 (80,9–180,8)	135,3 (98,2–153,3)	119,2 (74,4–195,5)	0,975 ^b
Masculino	162,9 (77,9–224,5)	108,8 (71,8–202,4)	175,0 (104,0–224,5)	0,918 ^b
ITAV (cm ² /m ²), mediana (IQR)				
Todos os pacientes	53,6 (30,6–77,5)	46,4 (25,7–69,1)	53,8 (37,7–80,3)	0,268 ^b
Feminino	53,4 (30,6–77,5)	49,4 (36,6–66,1)	53,6 (30,6–80,6)	0,706 ^b
Masculino	53,8 (27,6–80,3)	41,2 (23,2–85,3)	56,5 (38,0–76,2)	0,279 ^b
TAV atenuação (HU), mediana (IQR)				
Todos os pacientes	-98,4 (-103,6 a -90,3)	-95,0 (-100,8 a -85,5)	-100,1 (-105,1 a -91,5)	0,012 ^b
Feminino	-98,5 (-103,6 a -94,0)	-96,3 (-102,8 a -90,2)	-100,2 (-105,1 a -94,0)	0,149 ^b
Masculino	-96,8 (-103,8 a -87,4)	-94,0 (-100,5 a -84,8)	-100,1 (-104,9 a -90,4)	0,066 ^b

Características	Todos os pacientes n=93	Baixo IPN (<41) n=34	Alto IPN (>41) n=51	P
Tecido adiposo subcutâneo				
Área do TAS (cm ²), mediana (IQR)				
Todos os pacientes	131,1 (91,7–188,2)	106,1 (82,6–160,0)	139,2 (112,4–195,6)	0,044 ^b
Feminino	184,4 (144,4–260,1)	156,9 (115,4–246,8)	188,0 (156,1–260,1)	0,245 ^b
Masculino	110,8 (82,0–133,4)	93,5 (78,3–125,0)	116,0 (82,6–135,3)	0,210 ^b
IGS (cm ² /m ²), mediana (IQR)				
Todos os pacientes	46,7 (34,7–75,4)	40,2 (31,5–62,4)	52,0 (39,5–79,7)	0,049 ^b
Feminino	78,8 (59,6–100,3)	61,3 (45,0–96,3)	82,1 (60,9–100,3)	0,187 ^b
Masculino	38,4 (30,6–45,4)	35,6 (29,0–44,2)	42,0 (30,8–46,7)	0,390 ^b
Atenuação de TAS (HU), mediana (IQR)				
Todos os pacientes	-100,1 (-106,4 a -95,2)	-96,9 (-102,8 a -90,7)	-101,9 (-107,0 a -98,3)	0,016 ^b
Feminino	-104,9 (-112,1 a -98,3)	-98,1 (-112,7 a -93,7)	-105,9 (-112,1 a -100,4)	0,158 ^b
Masculino	-98,7 (-102,7 a -92,3)	-96,0 (-101,7 a -90,6)	-99,5 (-103,8 a -95,7)	0,131 ^b
Características	Todos os pacientes n=298	Baixo IPN (<41) n=118	Alto IPN (>41) n=180	P
Índices inflamatórios				
RNL, mediana (IQR)	2,3 (1,7–3,3)	2,4 (1,8–3,4)	2,2 (1,7–3,2)	0,107 ^b
RLM, mediana (IQR)	3,3 (2,4–4,5)	3,0 (2,3–4,1)	3,4 (2,5–4,6)	0,028 ^b
RPL, mediana (IQR)	453,9 (340,0–618,6)	470,4 (353,7–620,0)	440,4 (332,5–618,0)	0,795 ^b

Legenda: IPN: índice prognóstico nutricional; HU: Unidade de Hounsfield; TAIM: tecido adiposo intramuscular; IQR: Intervalo interquartil; RNL: razão de neutrófilos para linfócitos; RLM: razão de linfócitos para monócitos; RPL: razão de plaquetas para linfócitos; TAS: tecido adiposo subcutâneo; DP: desvio padrão; IGS: índice de gordura subcutânea; IME: índice do músculo esquelético; TAV: tecido adiposo visceral; ITAV: índice de gordura visceral. ^a Teste de t Student; ^b Teste de Kruskal-Wallis.

Fonte: Elaboração própria

A composição corporal, analisada através das tomografias dos pacientes com câncer retal, bem como os índices inflamatórios, calculados através dos valores obtidos no hemograma pré-tratamento, são observados na Tabela 3. Do total de pacientes que foram analisados, apenas 93 possuíam tomografia de abdome antes do início do tratamento disponível na base de dados da UNICAMP.

Houve uma diferença significativa entre a população de baixo e alto IPN no que concerne: índice de músculo esquelético ($p= 0,025$), área de tecido adiposo subcutâneo ($p= 0,044$), índice de gordura subcutânea ($p= 0,049$) e da atenuação do tecido adiposo subcutâneo ($p= 0,016$) (Tabela 3). O baixo IPN esteve relacionado a redução de massa muscular, tecido adiposo subcutâneo, tecido adiposo visceral e mioesteatose.

Na Tabela 3 também fica evidente que o baixo IPN associou-se a maior status inflamatório sistêmico, conforme a razão entre linfócitos e monócitos ($p= 0,028$).

Tabela 4. Baixa massa muscular, baixa radiodensidade e obesidade visceral nos pacientes com câncer de reto de acordo com índice prognóstico nutricional.

Características	Todos os pacientes n=93	Baixo IPN (<41) n=34	Alto IPN (>41) n=51	P
Baixa massa muscular Nº (%)	16 (17,2)	9 (26,5)	7 (11,9)	0,090 ^a
Baixa radiodensidade muscular Nº (%)	55 (59,1)	27 (79,4)	28 (47,5)	0,003 ^b
Obesidade visceral Nº (%)	10 (10,7)	2 (5,9)	8 (13,6)	0,338 ^a

Legenda: IPN – índice prognóstico nutricional; ^aTeste exato de Fisher; ^bTeste Qui-quadrado

Fonte: Elaboração própria

Foi observado que a baixa radiodensidade muscular, esteve presente em 59,1% do total de 93 pacientes que tinham tomografia prévia, sendo predominante em pacientes com baixo IPN quando comparado a pacientes com alto índice prognóstico nutricional ($p= 0,003$) (Tabela 4).

Tabela 5. Toxicidades graus III e IV apresentadas pelos pacientes submetidos a tratamento adjuvante e neoadjuvante de acordo com índice prognóstico nutricional.

Toxicidade	Tratamento neoadjuvante			Tratamento adjuvante		
	Todos os pacientes n=249	Baixo IPN n=97	Alto IPN n=152	Todos os pacientes n=186	Baixo IPN n=69	Alto IPN n=117
Diarreia, Nº (%)	31 (12,5)	15 (15,5)	16 (10,5)	21 (11,3)	8 (11,6)	13 (11,1)
Vômitos, Nº (%)	10 (4,0)	2 (2,1)	8 (5,3)	6 (3,2)	1 (1,5)	5 (4,3)
Mucosite, Nº (%)	3 (1,2)	2 (2,1)	1 (0,7)	7 (3,7)	3 (4,4)	4 (3,4)
Hematológica, Nº (%)	10 (4,0)	3 (3,1)	7 (4,1)	21 (11,3)	7 (10,2)	12 (10,3)
Outras, Nº (%)	2 (0,8)	2 (2,1)	0 (0,0)	2 (1,1)	1 (1,5)	1 (0,9)

Fonte: Elaboração própria

Quanto as toxicidades grau III e IV apresentadas pelos pacientes que realizaram tratamento neoadjuvante, a mais observada em pacientes com baixo e alto índice prognósticos nutricional foi a diarreia. Já para aqueles pacientes que realizaram quimioterapia adjuvante, houve mais toxicidade hematológica e gastrointestinal (diarreia), independente do IPN (Tabela 5).

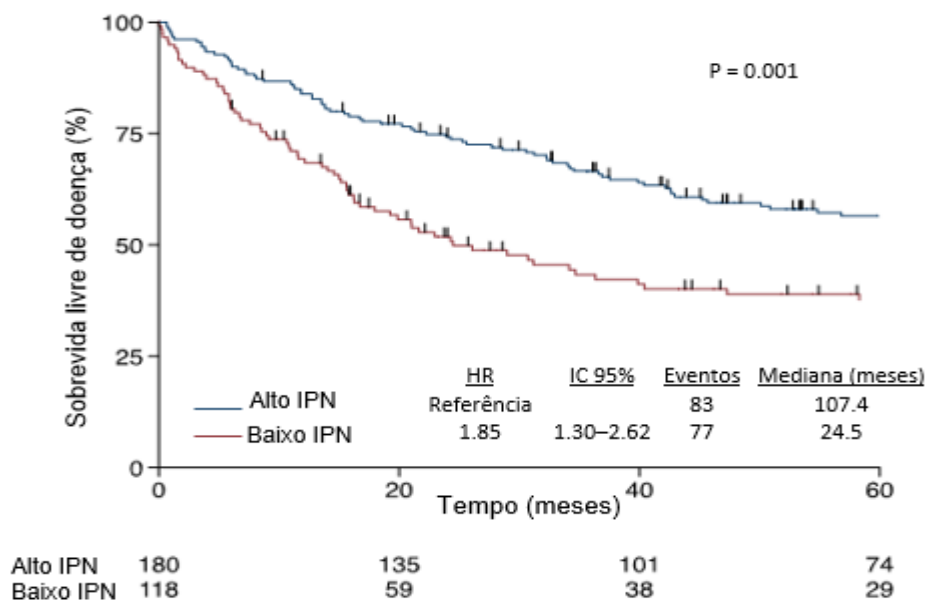


Figura 3 - Sobrevida livre de doença dos pacientes com câncer de reto de acordo com o índice prognóstico nutricional. Ajustado pela idade, índice de comorbidade de Charlson, cirurgia de emergência, estágio e invasão perineural.

Fonte: Elaboração própria

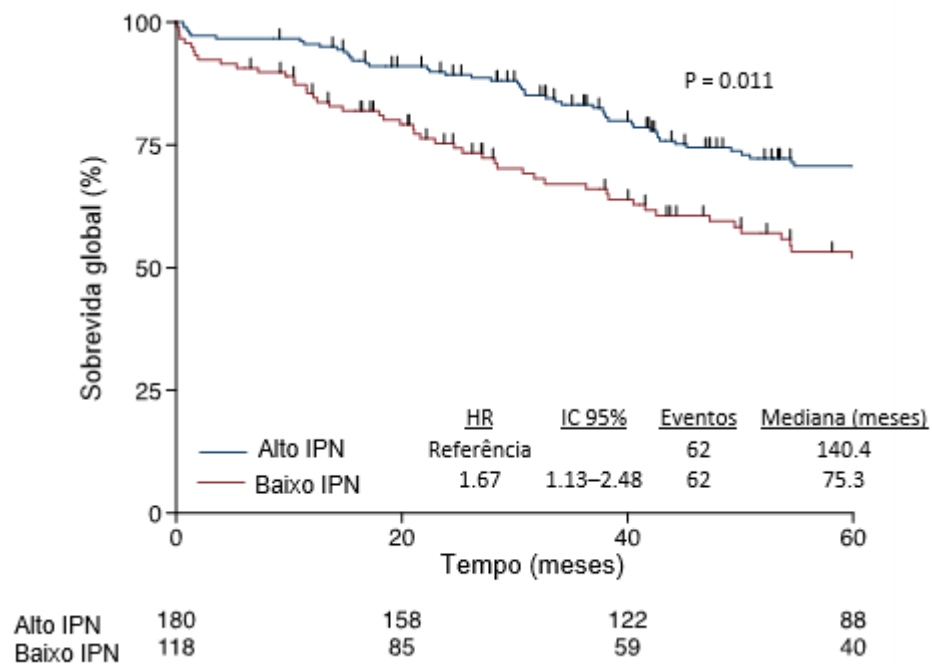


Figura 4. Sobrevida global dos pacientes com câncer de reto de acordo com o índice prognóstico nutricional. Ajustado pela idade, índice de comorbidade de Charlson, cirurgia de emergência, estágio e invasão perineural.

Fonte: Elaboração própria

O índice prognóstico nutricional teve impacto importante nos desfechos dos pacientes dessa análise. A sobrevida livre de doença mediana foi de 107,4 meses para os pacientes com alto IPN e de 24,5 meses para os pacientes com baixo IPN (HR 1.85; IC 1,30-2,62; $p= 0,001$), conforme demonstrado na figura 3. De forma semelhante, a sobrevida global foi superior nos pacientes com alto IPN, com mediana de 140,4 meses, quando comparada a mediana de 75,3 meses para os pacientes com baixo IPN (HR 1,67; IC 1,13-2,48; $p= 0,011$) (Figura 4).

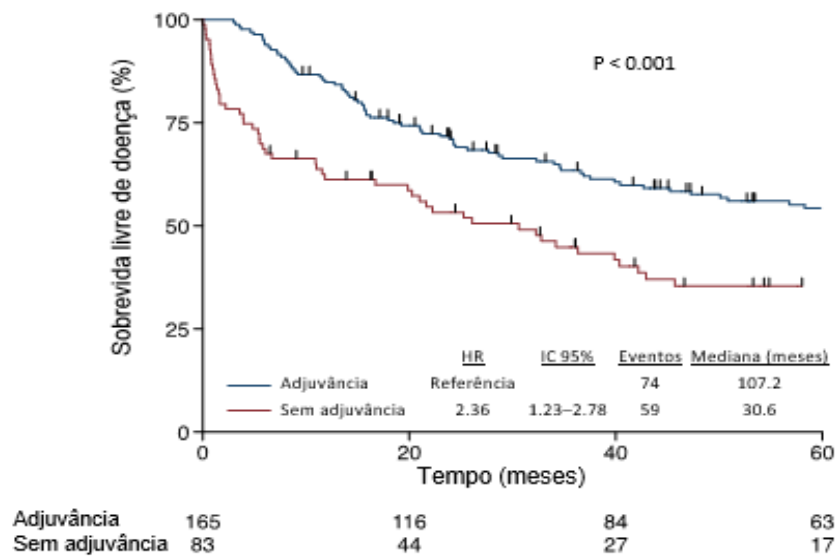


Figura 5. Sobrevida livre de doença dos pacientes com câncer de reto submetidos a quimioterapia adjuvante.

Fonte: Elaboração própria

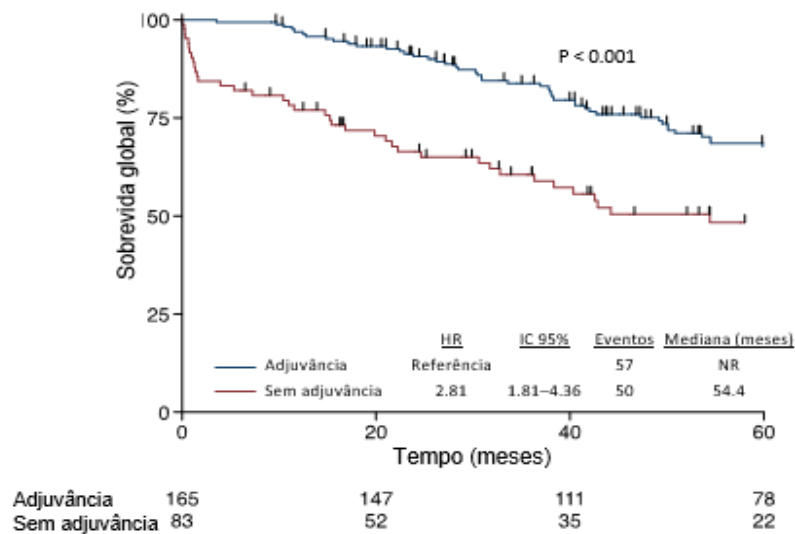


Figura 6. Sobrevida global dos pacientes com câncer de reto submetidos a quimioterapia adjuvante.

Fonte: Elaboração própria

Entre os 165 pacientes que realizaram quimioterapia adjuvante, foi possível observar uma sobrevida livre de doença mediana de 107,2 meses e para os que não realizaram quimioterapia adjuvante a sobrevida livre de doença mediana foi de 30,6 meses (HR 2,36; IC 95% 1,23-2,78; $p < 0,001$) (Figura 5). A sobrevida global mediana no grupo que realizou quimioterapia adjuvante não foi atingida e a do grupo que não foi submetida a quimioterapia adjuvante foi de 54,4 meses ($p < 0,001$) (Figura 6).

Na análise de subgrupo dos pacientes submetidos a tratamento adjuvante de acordo com IPN, foi evidenciado que os pacientes com baixo IPN que não realizaram quimioterapia adjuvante obtiveram pior desfecho em sobrevida livre de doença e sobrevida global (Figura 7A e 7B) quando comparados ao braço com baixo IPN que realizou quimioterapia adjuvante ($p < 0,001$).

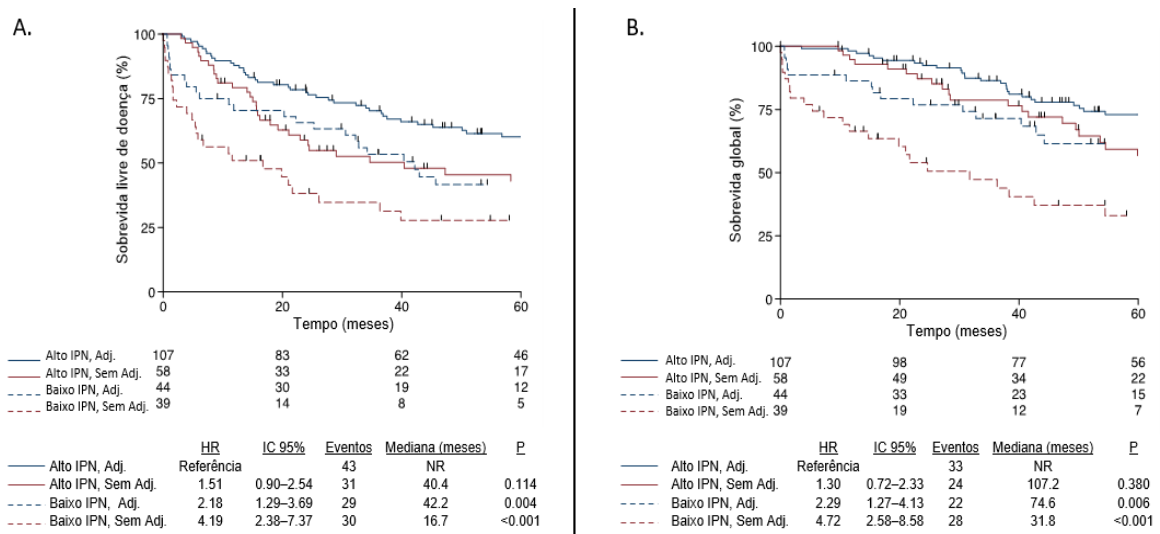


Figura 7. Análise de subgrupo de sobrevida livre de doença (A) e sobrevida global (B) dos pacientes com câncer de reto de acordo com o índice prognóstico nutricional e o tratamento adjuvante.

Fonte: Elaboração própria

5 DISCUSSÃO

Apesar dos avanços das técnicas cirúrgicas e dos regimes complementares multidisciplinares de tratamento do câncer colorretal, os resultados continuam insatisfatórios para alguns pacientes.^{147,154} Os fatores prognósticos atuais, como o estágio TNM, nem sempre conseguem mostrar o real prognóstico do paciente, sendo necessário associar a utilização de ferramentas mais refinadas.⁷

Cerca de 40 a 80% dos pacientes com câncer apresentam desnutrição entre o diagnóstico inicial e no decorrer da evolução da doença, sendo mais comum em neoplasias gastrointestinais.¹⁴⁸ Nos últimos anos, tem-se observado uma correlação entre o status nutricional, inflamatório e o câncer. O câncer desencadeia uma interação no hospedeiro, causando uma resposta inflamatória e consequentemente liberação de citocinas.¹⁵⁵ Ao mesmo passo, alterações neuroendócrinas levam a um desequilíbrio hormonal, desencadeando catabolismo e anorexia.¹⁵⁵ O índice prognóstico nutricional (IPN) é uma ferramenta capaz de avaliar o status inflamatório e nutricional, ao utilizar a albumina como parâmetro do status nutricional e os linfócitos totais do hemograma para avaliar o status imunológico, sendo qualificado para prever os desfechos oncológicos em diferentes tipos de câncer.^{146,156} Um baixo IPN em pacientes com câncer colorretal está associado a pior sobrevida e maior índice de complicações pós operatórias. Este é um estudo que traz dados de índice prognóstico nutricional em pacientes com câncer de reto não metastático, tema no qual os dados da literatura são limitados.

Os resultados da análise desse trabalho demonstraram características epidemiológicas e clínicas semelhantes entre os grupos estudados. Foi observado uma maior prevalência de acometimento de câncer de reto na população com idade inferior a 65 anos. Como já é estabelecido na literatura, o risco de desenvolver câncer colorretal (CCR) aumenta a partir dos 40 anos de idade e acentua-se ainda mais a partir dos 50 anos.¹⁰ Entretanto, alguns estudos vêm demonstrando um aumento do risco de desenvolver CCR na população mais jovem, entre 20 e 49 anos de idade,¹⁵⁷ o que pode justificar uma maior prevalência de câncer retal em pacientes com idade menor que 65 anos como encontrado neste estudo.

Pode-se observar que 66,1% dos pacientes com idade inferior a 65 anos, possuíam alto índice prognóstico e, na população acima de 65 anos, apenas 33,9%. Isso mostra uma possível correlação entre idade avançada e baixo índice prognóstico

nutricional. Alguns estudos mostram que a idade é um fator de risco independente para complicações pós-operatórias e mortalidade, além de aumentar o risco de efeitos adversos a quimioterapia.¹⁵⁸⁻¹⁶⁰

O acometimento do câncer de reto entre o sexo feminino e masculino foi semelhante em ambos os grupos de baixo e alto IPN, embora quando avaliado a população em geral, tenha havido maior acometimento do sexo masculino (57,7%). Os dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA) do Brasil¹, do ano de 2020, revelam distribuição semelhante de casos nos sexos masculino e feminino.

A invasão angiolinfática foi mais comum nos pacientes com baixo IPN, 31,4 versus 20%, quando comparada aos pacientes de alto IPN ($p=0,007$). Descrita como um fator prognóstico, a invasão angiolinfática está relacionada ao processo de disseminação da doença à distância, sendo, portanto, um fator de mau prognóstico.⁶⁰

Houve uma diferença significativa em relação ao IMC mediano entre os pacientes de alto e baixo índice prognóstico nutricional ($p=0,001$), em que os pacientes de baixo IPN apresentaram uma mediana de $24,1\text{kg/m}^2$ e os pacientes de alto IPN apresentaram uma mediana de $25,9\text{kg/m}^2$, mostrando que o IMC pode não ser a melhor ferramenta para estimar o perfil nutricional desses pacientes, devido as suas limitações em estabelecer a composição corporal.¹²⁴

Apesar de suas limitações, o IMC possui importância clínica. Um alto índice de massa corpórea é um fator de risco bem estabelecido para o desenvolvimento do câncer colorretal.^{26,161,162} Além disso, o papel prognóstico do IMC no cenário do câncer colorretal em estágio inicial, aponta que o baixo peso e a obesidade aumentam o risco de progressão e morte pela doença.¹⁶³ Em uma publicação de 2018, contendo dados retrospectivos de 3799 pacientes com diagnóstico de câncer colorretal, que avaliou o impacto do IMC na sobrevida dos pacientes, evidenciou que a depender do estágio da doença, o IMC pode ser uma ferramenta de bom ou mal prognóstico. Foi observado que em estágios mais avançados do câncer o sobrepeso e a obesidade podem ser uma vantagem, uma vez que a perda de peso e a caquexia decorrentes da própria doença, podem afetar mais os pacientes desnutridos e/ou com IMC normal. Entretanto, segundo os autores, o baixo peso, independente do estágio da doença, é um fator preditor de pior sobrevida.¹⁶¹

As demais características clínicas e epidemiológicas, como: perda ponderal, consumo de álcool, tabagismo, índice de comorbidade de Charlson, ECOG,

invasão perineural, topografia da lesão tumoral e tipo de tratamento, foram semelhantes entres os dois grupos e não tiveram diferenças estatísticas.

A maioria dos pacientes realizaram tratamento neoadjuvante, tanto no grupo de baixo, como no de alto índice prognóstico nutricional. Para o câncer de reto estádios II e III, o tratamento neoadjuvante seguido de cirurgia é padrão ouro.^{66,69} Na amostra, 71,8% da população dessa análise era composta por pacientes estádios II e III, mostrando que boa parte desses pacientes foram submetidos ao tratamento preconizado pelas diretrizes.

A sobrevida livre de doença e a sobrevida global dos pacientes com câncer de reto diferiram significativamente entre os grupos de alto e baixo IPN. Em que pese, a SLD mediana foi de 107,4 meses para os pacientes com alto IPN e de 24,5 meses para os pacientes com baixo IPN (HR 1.85; IC 1,30-2,62; p= 0,001) e a SG mediana foi de 140,4 meses para pacientes de alto IPN e de 75,3 meses para os pacientes com baixo IPN (HR 1,67; IC 1,13-2,48; p= 0,011).

Embora existam estudos evidenciando que o IPN é uma ferramenta capaz de predizer desfecho de sobrevida em pacientes com câncer colorretal^{7,120,121,147-149,164}, existem características distintas entre o câncer de reto e o câncer de cólon, no que tange a biologia e o curso clínico da doença, além das origens embriológicas, características anatômicas e fisiológicas diferentes.⁸¹ O câncer de reto apresenta expressão gênica dessemelhante, com menos instabilidade de microssatélite e menos mutação de BRAF.⁸¹ Clinicamente, observa-se que o câncer de reto em estágios iniciais tem pior prognóstico, entretanto em estágios mais avançando tem melhor sobrevida quando comparado ao câncer de cólon.⁸¹ Consequentemente, é justificável considerar essas diferenças e individualizar estudos de câncer de cólon e reto. Nossa análise demonstra que o IPN é uma ferramenta prognóstica capaz de predizer desfechos de sobrevida em pacientes com câncer de reto não metastático.

Considerando que o IPN é um índice que pode ser obtido facilmente usando exames costumeiramente solicitados no pré-operatório de pacientes com câncer de reto, a sua incorporação na prática clínica pode ser de grande valia para a melhor estratificação do risco de pacientes.

Quanto ao tratamento adjuvante, 49,2% dos pacientes com baixo IPN e 59,4% dos pacientes com alto IPN, realizaram essa modalidade terapêutica, após a abordagem padrão de quimiorradioterapia neoadjuvante e cirurgia. Os resultados obtidos também são favoráveis aos pacientes com alto IPN, tanto em sobrevida global,

como em sobrevida livre de doença. Dentro dos subgrupos de alto e baixo IPN que realizaram ou não quimioterapia adjuvante, foi possível observar que houve uma diferença significativa entre os pacientes com baixo IPN, em que os desfechos foram melhores para os pacientes que realizaram quimioterapia adjuvante, quando comparado aos que não realizaram o tratamento adjuvante.

Até o momento, não existe consenso entre a comunidade científica no que concerne o tratamento adjuvante para o câncer de reto, após quimiorradioterapia neoadjuvante. Algumas diretrizes internacionais recomendam essa abordagem, entretanto recentes ensaios clínicos randomizados não demonstraram benefício em taxa de recorrência ou sobrevida, ainda que existam críticas em relação a qualidade de evidências desses estudos.⁸¹ Em nossa análise, os pacientes que receberam tratamento adjuvante obtiveram melhores desfechos de SG e SLD, tanto na população geral que realizou quimioterapia adjuvante, como na análise de subgrupo de pacientes com baixo IPN.

Revisando os dados da literatura, não identificamos estudos avaliando IPN e sua correlação com a resposta ao tratamento adjuvante em pacientes com câncer de reto, exclusivamente. Entretanto, já é conhecido que o estado nutricional do paciente influi na tolerância e no aumento dos efeitos colaterais ao tratamento quimioterápico.¹²⁵ Em um pequeno estudo retrospectivo avaliando pacientes com câncer colorretal estágio III, pacientes desnutridos apresentaram pior efeito terapêutico com a quimioterapia adjuvante e pior prognóstico.¹⁶⁵

Ainda, vale ressaltar que, a maioria dos pacientes com baixo IPN apresentavam idade superior a 65 anos. Pacientes idosos com câncer constituem uma população heterogênea, com diferentes comorbidades, aspectos socioeconômicos e funcionalidade. Assim, a resposta ao tratamento quimioterápico adjuvante pode variar de acordo com as características do paciente idoso.¹⁶⁶

Outro ponto importante, é que houve um predomínio de pacientes com alto IPN que realizaram quimioterapia adjuvante, quando comparado aos pacientes com baixo IPN, 49,2% versus 59,4%. O que pode contribuir para a diferença de achados entre as populações estudadas. Adicionalmente, o pior prognóstico foi associado a pacientes com baixo índice nutricional e que não fizeram adjuvância indicando que omissão do IPN como covariável de ajuste nos estudos retrospectivos gera um viés de seleção e estudos prospectivos são necessários para melhor avaliar o papel da adjuvância no câncer de reto.

No tocante composição corporal, obtido através da análise de tomografia de abdome anterior ao tratamento oncológico, este estudo evidenciou que os pacientes com índice prognóstico nutricional baixo apresentaram significativamente mais redução de massa muscular, tecido adiposo subcutâneo, tecido adiposo visceral, assim como mioesteatose e baixa radiodensidade muscular, quando comparado aos pacientes com alto IPN. Evidências sugerem que a composição corporal do paciente com câncer, especialmente quando avaliado os parâmetros musculares, está associada aos desfechos oncológicos.¹⁶⁷ A sarcopenia prediz toxicidade a quimioterapia, complicações pós-operatórias e sobrevida global.¹⁶⁷ Da mesma forma, os dados de uma metanálise publicada em 2019, contendo 21222 pacientes com câncer,¹⁶⁷ mostraram que a mioesteatose foi associada a mortalidade em diferentes tipos de tumores, entre eles o do trato gastrointestinal.¹⁶⁶ Assim, há indicativos que a avaliação da composição corporal seja uma ferramenta prognóstica independente do estágio TNM e de outras características patológicas do tumor.¹⁶⁸

Estudos sugerem que além das características tumorais, a resposta inflamatória sistêmica e o estado nutricional influem na progressão do câncer.^{121,139,154} A resposta inflamatória sistêmica pode ser mensurada através de exames de sangue, entre eles o hemograma.¹³⁹ Feliciano e colaboradores apontam em uma publicação que os biomarcadores inflamatórios são associados a resposta ao tratamento, bem como ao prognóstico do paciente oncológico.¹⁶⁶ Em pacientes com câncer colorretal, eles são capazes de prever uma pior sobrevida.¹⁴³ Um estudo recente, publicado em 2017, mostrou uma associação significativa entre os marcadores de resposta inflamatória e baixo IPN em pacientes com câncer colorretal.¹⁴⁶

A avaliação da mediana do biomarcador inflamatório RLM (razão entre linfócitos e monócitos) neste estudo, foi 3 nos pacientes com baixo IPN e 3,3 nos pacientes com alto IPN ($p= 0,028$). Quanto menor a RLM, pior é a inflamação sistêmica.¹⁶⁶

Esses resultados mostram o que já é esperado, uma vez o índice prognóstico nutricional reflete o estado inflamatório e nutricional do paciente, assim, pacientes com baixo IPN tendem a apresentar uma resposta inflamatória sistêmica mais intensa.

Existem algumas limitações nessa análise, como o fato de ser um estudo retrospectivo, realizado em uma única instituição, com uma população limitada. Portanto, são necessários estudos maiores e prospectivos para avaliar o papel do

índice prognóstico nutricional como ferramenta prognóstica no tratamento adjuvante do câncer retal não metastático.

6 CONCLUSÃO

Este estudo retrospectivo evidenciou que o índice prognóstico nutricional realizado ao diagnóstico do paciente é uma ferramenta prognóstica para sobrevida global e sobrevida livre de doença em pacientes com câncer de reto localizado.

Foi constatado que os pacientes com alto índice prognóstico nutricional submetidos a tratamento adjuvante obtiveram melhor sobrevida global e sobrevida livre de doença, quando comparado aos pacientes com baixo IPN. Na análise de subgrupo desses pacientes, ficou claro o benefício do tratamento quimioterápico adjuvante.

Ainda, foi observado uma correlação entre o baixo índice prognóstico nutricional e redução de massa muscular, tecido adiposo subcutâneo, tecido adiposo visceral e mioesteatose, além de maior índice inflamatório.

REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional de Câncer - INCA. [Internet]. Câncer de Intestino. [atualizada em 4 mar. 2021; acesso em 1 nov. 2020]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-intestino>.
2. De Dosso S, Sessa C, Saletti P. Adjuvant therapy for colon cancer: present and perspectives. *Cancer Treat Rev.* 2009; 32(5): 160-6. doi: 10.1016 / j.ctrv.2008.10.001. PubMed PMID: 19013023.
3. Hashiguchi Y, Hase K, Ueno H, Mochizuki H, Shinto E, Yamamoto J. Optimal margins and lymphadenectomy in colonic cancer surgery. *Br J Surg.* 2011; 98(8): 1171-8. doi: 10.1002 / bjs.7518. doi: 10.1002 / bjs.7518. PubMed PMID: 21560120.
4. Vogel JD, Eskicioglu C, Weise MR, Feingold DL, Steele SR. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Colon Cancer. *Dis Colon Rectum.* 2017; 60(10): 999-1017. doi: 10.1097 / DCR.0000000000000926. PubMed PMID: 28891842.
5. Mccourt M, Armitage J, Monson JR. Rectal cancer. *Surgeon.* 2009; 7(3): 162-9. doi: 10.1016 / s1479-666x (09) 80040-1. PubMed PMID: 19580180.
6. Chau I, Cunningham D. Adjuvant therapy in colon câncer - what, when and how? *Ann Oncol.* 2006; 17(9): 1347-59. doi: 10.1093/annonc/mdl029. PubMed PMID: 16524974.
7. Luvián-Morales J, González-Trejo S, Carrillo JF, Herrera-Goepfert R, Aiello-Crocifoglio V, Gallardo-Rincón D, et al. Association of the prognostic nutritional index and overall survival in patients with colorectal cancer: A STROBE compliant retrospective cohort study. *Cancer Med.* 2019; 8(7): 3379-88. doi: 10.1002 / cam4.2212. PubMed PMID: 31069966; pubMed Central PMCID: PMC6601598.

8. Zhou H, Wang W, Zhang R, Dong H, Wang G, Chen W, et al. Comparison of the prognostic value of prognostic nutritional index in colorectal cancer deaths: a retrospective cohort study. *Food Sci Technol* [Internet]. 2020 Sept [cited 2021 Mar 28]; 1-7. Available from: <https://www.scielo.br/j/cta/a/5j9pmK9KrhzWdXJBTBGmXyD/?lang=en>.
9. Lima JF, Macedo AB, Panizzon CP, Perles JV. Câncer Colorretal, Diagnóstico e Estadiamento: Revisão de Literatura. *Arqmudi* [Internet] 2019 [acesso em 28 nov 2020]; 23(3): 315-29. Disponível em: <https://periodicos.uem.br/ojs/index.php/ArqMudi/article/view/51555>.
10. Hagggar FA, Boushey RP. Colorectal Cancer Epidemiology: Incidence, Mortality, Survival, and Risk Factors. *Clin Colon Rectal Surg*. 2009; 22(4): 191-7. doi: 10.1055 / s-0029-1242458. PubMed PMID: 21037809. PubMed Central PMCID: PMC2796096.
11. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov; 68(6): 394-424. doi: 10.3322 / caac.21492. PubMed PMID: 30207593.
12. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 2019 Apr; 144(8): 1941- 53. doi: 10.1002 / ijc.31937. PubMed PMID: 30350310.
13. Instituto Nacional de Câncer - INCA. [Internet]. Atlas de mortalidade – SIM [atlas]. [acesso em 1 nov 2020]. Disponível em: <https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/>.
14. Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut*. 2016 Jan; 66(4): 683-91. doi: 10.1136 / gutjnl-2015-310912. PubMed PMID: 26818619.

15. Corrêa, RS, Pinto Junior FE, Santos LV, Goiás MC, Silva RP, Silva HM. Rectal cancer survival in a Brazilian Cancer Reference Unit. *J Coloproctol* [Internet]. 2016 June [cited 2020 Dec 14]; 36(4): 203-7. Available from: <https://www.scielo.br/j/jcol/a/RpD3YrhhwwfrDf9rb7mHLTm/?format=pdf&lang=en>.
16. Assis, RV. Rastreamento e Vigilância do Câncer Colorretal: Guidelines Mundiais. *GED Gastroenterol Endosc Dig* [Internet]. 2011 [acesso em 20 jan 2021]; 30(2): 62-74. Disponível em: <https://sbhepatologia.org.br/cientifico/ged/volume30/2/5.pdf>.
17. Wei EK, Giovannucci KW, Wu K, Rosner B, Fuchs CS, Willett WC. Comparison of risk factors for colon and rectal cancer. *Int J Cancer*. 2004; 108(3): 433-42. doi: 10.1002 / ijc.11540. PubMed PMID: 14648711. PubMed Central PMCID: PMC2903217.
18. Siegel RL, Miller KD, Sauer AG, Fedewa AS, Butterly LF, Anderson JC, et al. Colorectal cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*. 2020; 70(3): 145-64. doi: 10.3322 / caac.21601. PubMed PMID: 32133645.
19. Nguyen LH, Liu PH, Zheng X, Keum N, Zong X, Li X, et al. Sedentary Behaviors, TV Viewing Time, and Risk of Young-Onset Colorectal Cancer. *JNCI Cancer Spectr*. 2019; 2(4): 1-8. doi: 10.1093 / jncics / pky073. PubMed PMID: 30740587. PubMed Central PMCID: PMC6361621.
20. Ekobom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Ulcerative Colitis and Colorectal Cancer: A Population-Based Study. *N Engl J Med*. 1990; 323(18): 1228-33. doi: 10.1056 / NEJM199011013231802. PubMed PMID: 2215606.
21. Ekobom A, Helmick C, adami HO. Increased risk of large-bowel cancer in Crohn's disease with colonic involvement. *Lancet*. 1990; 336(8711): 357-9. doi: 10.1016 / 0140-6736 (90) 91889-i. PubMed PMID: 1975343.

22. Ahsan H, Neugut AL, Garbowski GC, Jacobson JS, Forde KA, Treat MR, et al. Family history of colorectal adenomatous polyps and increased risk for colorectal cancer. *Ann Intern Med.* 1998; 128(11): 900-5. doi: 10.7326 / 0003-4819-128-11-199806010-00006. PubMed PMID: 9634428.
23. Taylor DP, Stoddard GJ, Burt RW, Williams MS, Mitchell JA, Haug PJ, et al. How well does family history predict who will get colorectal cancer? Implications for cancer screening and counseling. *Genet Med [Internet]* 2011 [cited 2021 Feb 2]; 13(5): 385-91. Available from: <https://www.nature.com/articles/gim9201167.pdf>.
24. Burt RW, Disario JA, Cannon-Albright L. Genetics of Colon Cancer: Impact of Inheritance on Colon Cancer Risk. *Annu Rev Med.* 1995; 46: 371-9. doi: 10.1146 / annurev.med.46.1.371. PubMed PMID: 7598472.
25. Yurgelun MB, Hulke MH, Fuchs CS, Allen BA, Uno H, Hornick JL, et al. Cancer Susceptibility Gene Mutations in Individuals With Colorectal Cancer. *J Clin Oncol.* 2017; 35(10): 1086-95. doi: 10.1200 / JCO.2016.71.0012. PubMed PMID: 28135145. PubMed Central PMCID: PMC5455355.
26. Win AK, Lindor NM, Young JP, Macrae FA, Young GP, Williamson E, et al. Risks of Primary Extracolonic Cancers Following Colorectal Cancer in Lynch Syndrome. *J Natl Cancer Inst.* 2012; 104(18): 1363-72. doi: 10.1093 / jnci / djs351. PubMed PMID: 22933731. PubMed Central PMCID: PMC3529597.
27. Gandomani HS, Yousefi SM, Aghajani M, Mohammadian-Hafshejani A, Tarazoj AA, Pouyesh V, et al. Colorectal cancer in the world: incidence, mortality and risk factors. *Biomed Res Ther [Internet]* 2017 [cited 2021 May 3]; 4(10): 1656-75. Available from: <http://www.bmrat.org/index.php/BMRAT/article/view/372>.
28. Karahalios A, English DR, Simpson, JA. Weight Change and Risk of Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Epidemiol.* 2014; 181(11): 832-45. doi: 10.1093/aje/kwu357. PubMed PMID: 25888582.

29. Yuhara H, Steinmaus C, Cohen SE, Corley DA, Tei Y, Buffler PA. Is Diabetes Mellitus an Independent Risk Factor for Colon Cancer and Rectal Cancer? *Am J Gastroenterol*. 2011; 106(11): 1911-22. doi: 10.1038 / ajg.2011.301. PubMed PMID: 21912438. PubMed Central PMCID: PMC3741453.
30. Giovannucci E. Insulin and colon cancer. *Cancer Causes Control*. 1994; 6(2): 164-79. doi: 10.1007/BF00052777. PubMed PMID: 7749056.
31. Chao A, Thun MJ, Connell CJ, McCullough M, Jacobs EJ, Flanders WD, et al. Meat Consumption and Risk of Colorectal Cancer. *JAMA*. 2005; 293(2): 172-82. doi: 10.1001 / jama.293.2.172. PubMed PMID: 15644544.
32. Botteri E, Lodice S, Bagnardi V, Raimond S, Lowenfels AB, Maisonneuve P. Smoking and colorectal cancer: a meta-analysis. *JAMA*. 2008; 300(23): 2765-78. doi: 10.1001 / jama.2008.839. PubMed PMID: 19088354.
33. Wolin KY, Yan Y, Lee IM. Physical activity and colon cancer prevention: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2009;100(4): 611-6. doi: 10.1038 / sj.bjc.6604917. PubMed PMID: 19209175.
34. Terry P, Giovannucci E, Bergkvist L, Hansen H, Holmberg L, Wolk U. Fruit, vegetables, dietary fiber, and risk of colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2001; 93(7): 525-33. doi: 10.1093 / jnci / 93.7.525. PubMed PMID: 11287446.
35. Peters U, Sinhá R, Chatterjee N, Subar AF, Ziegler RG, Kulldorff M, et al. Dietary fibre and colorectal adenoma in a colorectal cancer early detection programme. *Lancet*. 2003; 361(9368): 1491-5. doi: 10.1016 / S0140-6736 (03) 13173-X. PubMed PMID: 12737857.
36. Lee JE, Willett WC, Fuchs CS, Stephanie A, Wu K, Ma J, et al. Folate intake and risk of colorectal cancer and adenoma: modification by time. *Am J Clin Nutr*. 2011; 93(4): 817-25. doi: 10.3945 / ajcn.110.007781. PubMed PMID: 21270374. PubMed Central PMCID: PMC3057549.

37. Byers SW, Rowlands T, Beildeck M, Bong YS. Mechanism of action of vitamin D and the vitamin D receptor in colorectal cancer prevention and treatment. *Rev Endocr Metab Disord.* 2013; 13(1): 31-8. doi: 10.1007 / s11154-011-9196-y. PubMed PMID: 21861107. PubMed Central PMCID: PMC3262916.
38. Rothwell PM, Wilson M, Elwin C-E, Norrving B, Algra A, Warlow CP, et al. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. *Lancet.* 2010; 376(9754): 1741-50. doi: 10.1016 / S0140-6736 (10) 61543-7. PubMed PMID: 20970847.
39. Johnson JR, Lacey Junior JV, Lazovich D, Geller MA, Schairer C, Schatzkin A, et al. Menopausal hormone therapy and risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009; 18(1): 196-203. doi: 10.1158 / 1055-9965.EPI-08-0596. PubMed PMID: 19124498. PubMed Central PMCID: PMC2644901.
40. Cappell MS. The pathophysiology, clinical presentation, and diagnosis of colon cancer and adenomatous polyps. *Med Clin North Am.* 2005; 89(1): 1-42. doi: 10.1016 / j.mcna.2004.08.011. PubMed PMID: 15527807.
41. Fleming M, Ravula S, Tatishchev SF, Wahg H. Colorectal carcinoma: Pathologic aspects. *J Gastrointest Oncol.* 2012; 3(3): 153-73. doi: 10.3978 / j.issn.2078-6891.2012.030. PubMed PMID: 22943008. PubMed Central PMCID: PMC3418538.
42. Leon MP, Gregorio CD. Pathology of colorectal cancer. *Dig Liver Dis.* 2001; 33(4): 372-88. doi: 10.1016 / s1590-8658 (01) 80095-5. PubMed PMID: 11432519.
43. Fearon ER, Vogelstein B. A Genetic Model for Colorectal Tumorigenesis. *Cell Press.* 1990; 61(5): 759-67. doi: 10.1016 / 0092-8674 (90) 90186-i. PubMed PMID: 2188735.

44. Shen L, Kondo Y, Rosner GL, Xiao L, Hernandez NS, Vilaythong J, et al. MGMT promoter methylation and field defect in sporadic colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2005; 97(18): 1330-8. doi: 10.1093 / jnci / dji275. PubMed PMID: 16174854.
45. Weisenberger DJ, Siegmund KD, Campan M, Young J, Long TI, Faasse MA, et al. CpG island methylator phenotype underlies sporadic microsatellite instability and is tightly associated with BRAF mutation in colorectal cancer. *Nat Genet.* 2006; 38(7): 787-93. doi: 10.1038 / ng1834. PubMed PMID: 16804544.
46. Lynch JP, Hoops TC. The genetic pathogenesis of colorectal cancer. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2002; 16(4): 775-810. doi: 10.1016 / s0889-8588 (02) 00029-1. PubMed PMID: 12418049.
47. Kirsch DG, Kastan MB. Tumor-suppressor p53: implications for tumor development and prognosis. *J Clin Oncol.* 1998; 16(9): 3158-68. doi: 10.1200 / JCO.1998.16.9.3158. PubMed PMID: 9738588.
48. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M, et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med.* 1988; 319(9): 525-32. doi: 10.1056 / NEJM198809013190901. PubMed PMID: 2841597.
49. Hedrick L, Cho KR, Fearon ER, Wu TC, Kinzler KW, Vogelstein B. The DCC gene product in cellular differentiation and colorectal tumorigenesis. *Genes Dev.* 1994; 8(10): 1174-84. doi: 10.1101 / gad.8.10.1174. PubMed PMID: 7926722.
50. Phelan CM, Iqbal J, Lynch HT, Lubinski J, Gronwald J, Moller P, et al. Incidence of colorectal cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from a follow-up study. *Br J Cancer.* 2013; 110(2): 530-4. doi: 10.1038 / bjcr.2013.741. PubMed PMID: 24292448. PubMed Central PMCID: PMC3899769.

51. Sieber OM, Lipton L, Crabtree M, Heinemann K, Fidalgo P, Phillips RK, et al. Multiple colorectal adenomas, classic adenomatous polyposis, and germ-line mutations in MYH. *N Engl J Med*. 2003; 348(9): 791. doi: 10.1056 / NEJMoa025283. PubMed PMID: 12606733.
52. Shin US, Yu CS, Kim JH, Kim TW, Lim S-B, Yoon SN, et al. Mucinous rectal cancer: effectiveness of preoperative chemoradiotherapy and prognosis. *Ann Surg Oncol*. 2011; 18(8): 2232-9. doi: 10.1245 / s10434-011-1612-8. PubMed PMID: 21347780.
53. Kolligs FT. Diagnostics and Epidemiology of Colorectal Cancer. *Visc Med*. 2016; 32(3): 158-64. doi: 10.1159 / 000446488. PubMed PMID: 27493942. PubMed Central PMCID: PMC4945785.
54. Força-Tarefa de serviços preventivos dos EUA, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Davidson KW, Epling Junior JW, et al. Screening for Colorectal Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2016; 315(23): 2564-75. doi: 10.1001 / jama.2016.5989. PubMed PMID: 27304597.
55. Atkin W, Dadswell E, Wooldrage K, Kralj-Hans I, Wagner C, Edwards R, et al. Computed tomographic colonography versus colonoscopy for investigation of patients with symptoms suggestive of colorectal cancer (SIGGAR): a multicentre randomised trial. *Lancet*. 2013; 381(9853): 1194-202. doi: 10.1016 / S0140-6736 (12) 62186-2. PubMed PMID: 23414650.
56. Macdonald JS. Carcinoembryonic antigen screening: pros and cons. *Semin Oncol*. 1999; 26(5): 556-60. PubMed PMID: 10528904.
57. Lima JF, Macedo AB, Panizzon CP, Perles JV. Câncer colorretal, diagnóstico e estadiamento: revisão de literatura. *Arqmudi*. 2019; 23(3): 315-29. doi: <https://doi.org/10.4025/arqmudi.v23i3.51555>.

58. Balthazar EJ, Megibow AJ, Hulnick D, Naidich DP. Carcinoma of the colon: detection and preoperative staging by CT. *AJR Am J Roentgenol.* 1988; 150(2): p. 301-6. doi: 10.2214 / ajr.150.2.301. PubMed PMID: 3257314.
59. Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al. *AJCC Cancer Staging Manual.* 8th ed. Chicago: Springer; 2018.
60. Zlobec E, Lugli A. Prognostic and predictive factors in colorectal cancer. *J Clin Pathol.* 2008; 61(5): 561-9. doi: 10.1136 / jcp.2007.054858. PubMed PMID: 18326017.
61. Divitiis CD, Nasti G, Montano M, Fisichella R, Laffaioli RV, Berretta M. Prognostic and predictive response factors in colorectal cancer patients: Between hope and reality. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(41): 15049-59. doi: 10.3748 / wjg.v20.i41.15049. PubMed PMID: 25386053. PubMed Central PMCID: PMC4223238.
62. Law WL, Chu K. Anterior Resection for Rectal Cancer With Mesorectal Excision: A Prospective Evaluation of 622 Patients. *Ann Surg.* 2004; 240(2): 260-8. doi: 10.1097 / 01.sla.0000133185.23514.32. PubMed PMID: 15273550. PubMed Central PMCID: PMC1356402.
63. Pinsk I, Phang PT. Total mesorectal excision and management of rectal cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2014; 7(10): 1395-403. doi: 10.1586 / 14737140.7.10.1395. PubMed PMID: 17944565.
64. Nelson H, Petrelli N, Couture J, Fleshman J, Guillem J, Miedema B, et al. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst.* 2001; 93(8): 583-93. doi: 10.1093 / jnci / 93.8.583. PubMed PMID: 11309435.
65. Rajput A, Romanus D, Weiser MR, Veer A, Niland J, Wilson J, et al. A Meeting the 12 lymph node (LN) benchmark in colon cancer. *J Surg Oncol.* 2010; 102(1): 3-9. doi: 10.1002 / jso.21532. PubMed PMID: 20578172.

66. Magri KD, Bin FC, Formiga FB, Manzione TS, Gomes CM, Candelári PA, et al. Impacto da terapia neoadjuvante na diminuição do estágio no adenocarcinoma de reto baixo: papel da ressonância magnética da pelve na determinação do estágio. *Rev Col Bras Cir.* 2016; 43(2): 102-9. doi: 10.1590 / 0100-69912016002006. PubMed PMID: 27275591.
67. Mohiuddin M, Regine WF, John Wj, Hagihara PF, McGrath PC, Kenady DE, et al. Preoperative chemoradiation in fixed distal rectal cancer: dose time factors for pathological complete response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000; 46(4): 883-8. doi: 10.1016 / s0360-3016 (99) 00486-1. PubMed PMID: 10705009.
68. Nussbaum N, Altomare I. The neoadjuvant treatment of rectal cancer: a review. *Curr Oncol Rep.* 2015; 17(3): 434-9. doi: 10.1007 / s11912-014-0434-9. PubMed PMID: 25691086.
69. National Comprehensive Cancer Network. [Internet]. NCCN clinical practice guidelines in oncology. [cited 2020 Nov 14]; Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls.
70. Hofheinz R-D, Wenz F, Post S, Matzdorff A, Laechelt S, Hartmann JT, et al. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13(6): 579-88. doi: 10.1016 / S1470-2045 (12) 70116-X. PubMed PMID: 22503032.
71. Aschele C, Cionini L, Lonardi S, Pinto C, Cordio S, Rosati G, et al. Primary tumor response to preoperative chemoradiation with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: pathologic results of the STAR-01 randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2011; 29(20): 2773-80. doi: 10.1200 / JCO.2010.34.4911. PubMed PMID: 21606427.
72. Gérard J-P, Azria D, Gourgou-Bourgade S, Martel-Laffay I, Hennequin C, Etienne P-L, et al. Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial

ACCORD 12/0405-Prodige 2. *J Clin Oncol*. 2010; 28(10): 1638-44. doi: 10.1200 / JCO.2009.25.8376. PubMed PMID: 20194850.

73. Roh MS, Yothers GA, O'Connell MJ, Beart RW, Pitot HC, Shields AF, et al. The impact of capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-04. *J Clin Oncol* [Internet] 2011 [cited 2021 Jan 25]; 29(Suplemento 15): 3503-3503. Available from: https://ascopubs.org/doi/10.1200/jco.2011.29.15_suppl.3503).
74. Rödel C, Liersch T, Becker H, Fietkau R, Hohenberger W, Hothorn T, et al. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with fluorouracil and oxaliplatin versus fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: initial results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012; 13(7): 679-87. doi: 10.1016 / S1470-2045 (12) 70187-0. PubMed PMID: 22627104.
75. Schmoll H-J, Haustermans K, Price TJ, Nordlinger B, Hofheinz R, Janssens J-F, et al. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with capecitabine and oxaliplatin versus capecitabine alone in locally advanced rectal cancer: Disease-free survival results at interim analysis. *J Clin Oncol*. 2014; 32(15): 3501.
76. Petrelli F, Trevisan F, Cabiddu M, Sgroi G, Bruschi L, Rausa E, et al. Total Neoadjuvant Therapy in Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Treatment Outcomes. *Ann Surg*. 2020; 271(3): 440-8. doi: 10.1097/SLA.0000000000003471. PubMed PMID: 31318794.
77. Poulsen LØ, Qvortrup C, Pfeiffer P, Yilmaz M, Falkmer U, Sorbye H. Review on adjuvant chemotherapy for rectal cancer - why do treatment guidelines differ so much? *Acta Oncol*. 2015; 54(4): 437-46. doi: 10.3109 / 0284186X.2014.993768. PubMed PMID: 25597332.

78. Gastrointestinal Tumor Study Group. Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. *N Engl J Med.* 1985 Jun; 312(23): 1465-472. doi: 10.1056 / NEJM198506063122301. PubMed PMID: 2859523.
79. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, Wieand HS, Collins RT, Beart RW, et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med.* 1991; 324(11): 709-15. doi: 10.1056 / NEJM199103143241101. PubMed PMID: 1997835.
80. Colorectal Cancer Collaborative Group. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8,507 patients from 22 randomised trials. *Lancet.* 2011; 358(9290): 1291-304. doi: 10.1016 / S0140-6736 (01) 06409-1. PubMed PMID: 11684209.
81. Milinis K, Thomton M, Montazeri A, Rooney PS. Adjuvant chemotherapy for rectal cancer: Is it needed? *World J Clin Oncol [Internet]* 2015 [cited 2021 Jan 24]; 6(6): 225-36. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4675908/>.
82. Rocha LS, Riechelmann RP. Treatment of patients with metastatic colorectal cancer and poor performance status: current evidence and challenges. *Clinics [Internet]* 2019 [cited 2021 June 10]; 73(Suplemento 1): 1-7. Available from: <https://www.revistas.usp.br/clinics/article/view/154803>.
83. Vogel A, Hofheinz RD, Kubicka S, Arnold D. Treatment decisions in metastatic colorectal cancer - Beyond first and second line combination therapies. *Cancer Treat Ver.* 2017; 59: 54-60. doi: 10.1016 / j.ctrv.2017.04.007. PubMed PMID: 28738235.
84. Salvatore L, Aprile G, Arnoldi E, Aschele C, Carnaghi C, Cosimelli M, et al. Management of metastatic colorectal cancer patients: guidelines of the Italian Medical Oncology Association (AIOM). *ESMO Open.* 2017 Apr 12; 2(1): 1-11. doi: 10.1136/esmoopen-2016-000147. PubMed PMID: 28761730. PubMed Central PMCID: PMC5519792.

85. Falco VD, Napolitano S, Roselló S, Huerta M, Cervantes A, Ciardiello F, et al. How we treat metastatic colorectal cancer. *ESMO Open*. 2020 Aug; 4(2): 1-7. doi: 10.1136 / esmoopen-2020-000813. PubMed PMID: 32817137. PubMed Central PMCID: PMC7451280.
86. Xie Y-H, Chen Y-X, Fang J-Y. Comprehensive review of targeted therapy for colorectal cancer. *Sig Transduct Target Ther*. 2020; 5(1): 22. doi: <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0116-z>.
87. Cunningham D, Lang I, Marcuello E, Lorusso V, Ocvirk J, Shin DB, et al. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015 Oct; 14(11): 1077-85. doi: 10.1016 / S1470-2045 (13) 70154-2. PubMed PMID: 24028813.
88. Van Cutsem E, Rivera F, Berry S, Kretzschmar A, Michael M, DiBartolomeo M, et al. Safety and efficacy of first-line bevacizumab with FOLFOX, XELOX, FOLFIRI and fluoropyrimidines in metastatic colorectal cancer: the BEAT study. *Ann Oncol*. 2009; 20(11): 1842-7. doi: 10.1093 /annonc / mdp233. PubMed PMID: 19406901.
89. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004; 350(23): 2335-42. doi: 10.1056 / NEJMoa032691. PubMed PMID: 15175435.
90. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. Bevacizumab in Combination With Oxaliplatin-Based Chemotherapy As First-Line Therapy in Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Phase III Study. *J Clin Oncol*. 2008; 26(12): 2013-9. doi: 10.1200 / JCO.2007.14.9930. PubMed PMID: 18421054.

91. Kozloff M, Yood MU, Berlin J, Flynn PJ, Kabbinavar FF, Purdie DM, et al. Clinical outcomes associated with bevacizumab-containing treatment of metastatic colorectal cancer: the BRiTE observational cohort study. *The Oncologist*. 2009;14(9): 862-70. doi: 10.1634 / teoncologista.2009-0071. PubMed PMID: 19726453.
92. Loupakis F, Cremolini C, Masi G, Lonardi S, Zagonel V, Salvatore L, et al. Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2014; 371(17): 1609-18. doi: 10.1056 / NEJMoa1403108. PubMed PMID: 25337750.
93. Simkens LH, Tinteren H, May A, Tije AJ, Creemers G-J, Loosveld OJ, et al. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (CAIRO3): a phase 3 randomised controlled trial of the Dutch Colorectal Cancer Group. *Lancet*. 2015; 385(9980): 1843-52. doi: 10.1016 / S0140-6736 (14) 62004-3. PubMed PMID: 25862517.
94. Koeberle D, Betticher DC, Moos R, Dietrich D, Brauchli P, Baertschi D, et al. Bevacizumab continuation versus no continuation after first-line chemotherapy plus bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer: a randomized phase III non-inferiority trial (SAKK 41/06). *Ann Oncol*. 2015; 26(4): 709-14. doi: 10.1093 /annonc / mdv011. PubMed PMID: 25605741.
95. Douillard J-Y, Oliner KS, Siena S, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Panitumumab–FOLFOX4 Treatment and RAS Mutations in Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2013; 369(11): 1023-34. doi: 10.1056 / NEJMoa1305275. PubMed PMID: 24024839.
96. Van Cutsem E, Köhne C-H, Hitre E, Zaluski J, Chien C-R, Makhson A, et al. Cetuximab and Chemotherapy as Initial Treatment for Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2009; 360(14): 1408-17. doi: 10.1056 / NEJMoa0805019. PubMed PMID: 19339720.

97. Douillard J-Y, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol*. 2010; 28(31): 4697-705. doi: 10.1200 / JCO.2009.27.4860. PubMed PMID: 20921465.
98. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, Hartmann JT, Aparicio J, de Braud F, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2009; 27(5): 663-71. doi: 10.1200 / JCO.2008.20.8397. PubMed PMID: 19114683.
99. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Veihling-Kaiser U, Al-Batran S-E, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014; 15, (10): 1065-75. doi: 10.1016 / S1470-2045 (14) 70330-4. PubMed PMID: 25088940.
100. Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz H-J, Innocenti F, Fruth B, Meyerhardt JA, et al. CALGB/SWOG 80405: Phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (pts) with KRAS wild-type (wt) untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (MCRC). *J Clin Oncol*. 2014; 32(Suplemento 15). doi: 10.1200 / jco.2014.32.15suppl.lba3.
101. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol*. 2007; 25(12): 1539-44. doi: 10.1200 / JCO.2006.09.6305. PubMed PMID: 17442997.
102. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, Prenen H, Pausová J, Macarulla T, et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal

cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol.* 2012; 30(28): 3499-506. doi: 10.1200 / JCO.2012.42.8201. PubMed PMID: 22949147.

103. Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, Obermannova R, Bodoky G, Garcia-Carbonero R, et al. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015; 16(5): 499-508. doi: 10.1016 / S1470-2045 (15) 70127-0. PubMed PMID: 25877855.
104. Peeters M, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, Hotko Y, et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2010; 28(31): 4706-13. doi: 10.1200 / JCO.2009.27.6055. PubMed PMID: 20921462.
105. Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, Scheithauer W, Abubakr YA, Lutz MP, et al. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008; 26(14): 2311-9. doi: 10.1200 / JCO.2007.13.1193. PubMed PMID: 18390971.
106. Seymour MT, Brown SR, Middleton G, Maughan T, Richman S, Gwyter S, et al. Panitumumab and irinotecan versus irinotecan alone for patients with KRAS wild-type, fluorouracil-resistant advanced colorectal cancer (PICCOLO): a prospectively stratified randomised trial. *Lancet Oncol.* 2013; 14(8): 749-59. doi: 10.1016 / S1470-2045 (13) 70163-3. PubMed PMID: 23725851. PubMed Central PMCID: PMC3699713.
107. Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, Zalcborg JR, Tu D, Au H-J, et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2007; 357(20): 2040-8. doi: 10.1056 / NEJMoa071834. PubMed PMID: 18003960.

108. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, Humblet Y, Hendlisz A, Neyns B, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2007; 25(13): 1658-64. doi: 10.1200 / JCO.2006.08.1620. PubMed PMID: 17470858.

109. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013; 381(9863) 303-12. doi: 10.1016 / S0140-6736 (12) 61900-X. PubMed PMID: 23177514.

110. Sartore-Bianchi A, Trusolino L, Martino C, Bencardino K, Lonardi S, Bergamo F, et al. Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17(6): 738-46. doi: 10.1016 / S1470-2045 (16) 00150-9. PubMed PMID: 27108243.

111. Meric-Bernstam F, Hurwitz H, Raghav KP, McWilliams RR, Fakih M, VanderWalde A, et al. Pertuzumab plus trastuzumab for HER2-amplified metastatic colorectal cancer (MyPathway): an updated report from a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study. *Lancet Oncol.* 2019; 20(4): 518-30. doi: 10.1016 / S1470-2045 (18) 30904-5. PubMed PMID: 30857956. PubMed Central PMCID: PMC6781620.

112. Siena S, Bartolomeo M, Raghav KP, Masuishi T, Loupakis F, Kawakami H, et al. A phase II, multicenter, open-label study of trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-expressing metastatic colorectal cancer: DESTINY-CRC01. *J Clin Oncol.* 2020; 38(15 suppl): 4000. doi: 10.1200 / JCO.2020.38.15_suppl.4000.

113. Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, Van Cutsem E, Desai J, Yoshino T, et al. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal

Cancer. *N Engl J Med.* 2019; 381(17): 1632-43. doi: 10.1056 / NEJMoa1908075. PubMed PMID: 31566309.

114. André T, Shiu K-K, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability–High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 2020; 383(23): 2207-18. doi: 10.1056 / NEJMoa2017699. PubMed PMID: 33264544.
115. Lenz H-J, Lonardi S, Zagonel V, Van Cutsem E, Limon ML, Yeung K, et al. Nivolumab + low-dose ipilimumab as first-line therapy in microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: Two-year clinical update. *J Clin Oncol.* 2019; 37(15 suppl): 3521. doi: 10.1200 / JCO.2019.37.15_suppl.3521.
116. Diaz LA, Le DT, Kim TW, Van Cutsem E, Geva R, Jaeger D et al. Pembrolizumab monotherapy for patients with advanced MSI-H colorectal cancer: Longer-term follow-up of the phase II, KEYNOTE-164 study. *J Clin Oncol.* 2020; 3(15 suppl): 4032. doi: 10.1200 / JCO.2020.38.15_suppl.4032.
117. Overman MJ, McDermott R, Leach JL, Lonardi S, Lenz H-J, Morse MA, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2017; 18(9): 1182-91. doi: 10.1016 / S1470-2045 (17) 30422-9. PubMed PMID: 28734759. PubMed Central PMCID: PMC6207072.
118. Siena S, Demetri G, Doebele R, Chae Y, Conkling P, Garrido-Laguna I, et al. Entrectinib in NTRK-fusion positive gastrointestinal cancers: integrated analysis of patients enrolled in three trials (STARTRK-2, STARTRK-1, and ALKA-372-001). *Ann Oncol.* 2019; 30(4): iv134. doi: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz154.023>.

119. Berlin J, Hong DS, Deeken JF, Boni V, Oh D-Y, Patel JD, et al. Efficacy and safety of larotrectinib in patients with TRK fusion gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol*. 2020; 38(4): 824. doi: 10.1200 / JCO.2020.38.4_suppl.824.
120. Yang Y, Gao P, Chen X, Yongxi C, Shi J, Zhao J, et al. Prognostic significance of preoperative prognostic nutritional index in colorectal cancer: results from a retrospective cohort study and a meta-analysis. *Oncotarget*. 2016; 7(36): 58543-52. doi: 10.18632 / oncotarget.10148. PubMed PMID: 27344182. PubMed Central PMCID: PMC5295450.
121. Sun K, Chen S, Xu J, Li G, He Y. The prognostic significance of the prognostic nutritional index in cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2014; 140(9): 1537-49. doi: 10.1007 / s00432-014-1714-3. PubMed PMID: 24878931.
122. Vale IA, Bergmann RB, Duval PA, Pastore CA, Borges LR, Abib RT. Avaliação e Indicação Nutricional em Pacientes Oncológicos no Início do Tratamento Quimioterápico. *Rev Bras Cancerol [Internet]*. 2015 Nov [acesso 14 maio 2021]; 61(4): 367-72. Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/revista/index.php/revista/article/view/227/143>.
123. Levitt DG, Heymsfield SB, Pierson Junior RN, Shapses AS, Kral JG. Physiological models of body composition and human obesity. *Nutr Metab*. 2009; 16(7). doi: 10.1186/1743-7075-6-7. PubMed PMID: 19220892. PubMed Central PMCID: PMC2649131.
124. Frio CC, Pretto AD, Gonzalez MC, Pastore CA. Influência da Composição Corporal sobre a Qualidade de Vida de Pacientes com Câncer. *Ver Bras Cancerol [Internet]*. 2015 [acesso 28 abr 2021]; 61(4): 351-7. Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/revista/index.php/revista/article/view/224/123>.
125. Suzuki H, Asakawa A, Amitani H, Nakamura N, Inui A. Cancer cachexia—pathophysiology and management. *J Gastroenterol*. 2013; 48(5): 574-94. doi:

10.1007 / s00535-013-0787-0. PubMed PMID: 23512346. PubMed Central PMCID: PMC3698426.

126. Tisdale MJ. Pathogenesis of cancer cachexia. *J Support Oncol.* 2003; 1(3): 159-68. PubMed PMID: 15334872.
127. Tisdale MJ. Cachexia in cancer patients. *Nat Rev Cancer.* 2002; 2(11): 862-71. doi: 10.1038 / nrc927. PubMed PMID: 12415256.
128. Tisdale MJ. Mechanisms of Cancer Cachexia. *Physiol Ver.* 2009; 89(2): 381-410. doi: 10.1152 / physrev.00016.2008. PubMed PMID: 19342610.
129. Inui A. Cancer Anorexia-Cachexia Syndrome: Current Issues in Research and Management. *CA Cancer J Clin.* 2002; 52(2): 72-91. doi: 10.3322 / canjclin.52.2.72. PubMed PMID: 11929007.
130. Fearon K, Strassser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Faisinger RL, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol.* 2011; 12(5): 489-95. doi: 10.1016 / S1470-2045 (10) 70218-7. PubMed PMID: 21296615.
131. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2010; 39(4): 412-23. doi: 10.1093/ageing/afq034. PubMed PMID: 20392703. PubMed Central PMCID: PMC2886201.
132. Roubenoff R. Origins and clinical relevance of sarcopenia. *Can J Appl Physiol.* 2001; 26(1): 78-89. doi: 10.1139 / h01-006. PubMed PMID: 11291626.
133. MELTON LJ, Khosla S, Crowson CS, O'Connor MK, O'Fallon WM, Riggs BL. The Epidemiology of Sarcopenia. *J Am Geriatr Soc.* 2020 Jun; 48(6): 625-30. PubMed PMID: 10855597.

134. Vergara-Fernandez O, Trejo-Avila M, Salgado-Nesme N. Sarcopenia in patients with colorectal cancer: A comprehensive review. *Casos World J Clin.* 2020; 8(7): 1188-202. doi: 10.12998 / wjcc.v8.i7.1188. PubMed PMID: 32337193. PubMed Central PMCID: PMC7176615.
135. Lee CM, Kang J. Prognostic impact of myosteatorsis in patients with colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Cachexia, Sarcopenia Muscle.* 2020 Oct; 11(5): 1270-82. doi: 10.1002 / jcsm.12575. PubMed PMID: 32483936. PubMed Central PMCID: PMC7567135.
136. Correa-de-Araujo R, Addison O, Miljkovic I, Goodpaster BH, Bergman BC, Clark RV, et al. Myosteatorsis in the Context of Skeletal Muscle Function Deficit: An Interdisciplinary Workshop at the National Institute on Aging. *Front Physiol.* 2020 Aug; 11: 963. doi: 10.3389 / fphys.2020.00963. PubMed PMID: 32903666. PubMed Central PMCID: PMC7438777.
137. Miljkovic I, Zmuda JM. Epidemiology of Myosteatorsis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2010 May; 13(3): 260-4. doi: 10.1097 / MCO.0b013e328337d826. PubMed PMID: 20179586. PubMed Central PMCID: PMC2872135.
138. Prado CM, Lieffers JR, McCargar LJ, Reiman T, Sawyer MB, Martin L, et al. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol.* 2008 July; 9(7): 629-35. doi: 10.1016 / S1470-2045 (08) 70153-0. PubMed PMID: 18539529.
139. Templeton AJ, McNamara MG, Seruga B, Vera-Badillo FE, Aneja P, Ocaña A, et al. Prognostic Role of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2014 May; 106(6): dju 124. doi: 10.1093 / jnci / dju124. PubMed PMID: 24875653.
140. Seber S, Yolcu A. Systemic inflammatory markers as predictors of response to chemoradiotherapy in rectal cancer. *Hematol Transfus Cell Ther [Internet].* 2020 [cited 2021 June 12]; 42(S1):535-78. Available from:

https://www.researchgate.net/publication/346314367_Systemic_inflammatory_markers_as_predictors_of_response_to_chemoradiotherapy_in_rectal_cancer.

141. Feliciano EM, Kroenke CH, Meyerhardt JÁ, Prado CM, Bradshaw PT, Kwan ML, et al. Association of systemic inflammation and sarcopenia with survival in nonmetastatic colorectal cancer results from the C SCANS study. *JAMA Oncol.* 2017 Dec.; 3(12): e172319. doi: 10.1001 / jamaoncol.2017.2319. PubMed PMID: 28796857. PubMed Central PMCID: PMC5824285.
142. Lee SC, Huh JW, Lee WY, Yun SH, Kim HC, Cho YB, et al. Prognostic value of serum inflammatory markers in colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2020; 35(7): 1211-9. doi: 10.1007/s00384-020-03591-1. PubMed PMID: 32306074.
143. Prizment AE, Folsom AR. Association of inflammatory markers with colorectal cancer incidence in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Multicenter Study. 2011 Feb; 20(2): 297-307. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-10-1146. PubMed PMID: 21217085. PubMed Central PMCID: PMC3169294.
144. Bailón-Cuadrado M, Pérez-Saborido B, Sánchez-Gonzalez J, Rodríguez-López M, Velásco-López, Sarmentero-Prieto JC, et al. El Prognostic Nutricional Index predice la morbilidad postoperatoria tras la cirugía curativa del cáncer colorrectal. *Cir Esp.* 2018; 97(2): 71-80. doi: 10.1016/j.ciresp.2018.08.015. PubMed PMID: 30583791.
145. Mohri Y, Inoue Y, Tanaka K, Hiro J, Uchida K, Kusunoki M. Prognostic Nutritional Index Predicts Postoperative Outcome in Colorectal Cancer. *World J Surg.* 2013; 37(11): 2688-92. doi: 10.1007/s00268-013-2156-9. PubMed PMID: 23884382.
146. Peng J, Zhang R, Zhao Y, Wu X, Chen G, Wan D, et al. Prognostic value of preoperative prognostic nutritional index and its associations with systemic inflammatory response markers in patients with stage III colon cancer. *Chin J Cancer.* 2017;36(1): 96. doi: 10.1186/s40880-017-0260-1. PubMed PMID: 29268783. PubMed Central PMCID: PMC5740941.

147. Tokunaga R, Sakamoto Y, Nakagawa S, Miyamoto Y, Yoshida N, Oki E, et al. Prognostic Nutritional Index Predicts Severe Complications, Recurrence, and Poor Prognosis in Patients With Colorectal Cancer Undergoing Primary Tumor Resection. *Dis Colon Rectum*. 2015 Nov; 58(11): 1048-57. doi: 10.1097 / DCR.0000000000000458. PubMed PMID: 26445177.
148. Ramos-Ramirez M, Diaz C, Calderillo-Ruiz G, Naia L, Herrera M, Espinosa-Ramirez J, et al. Nutritional index differential as a prognostic factor for recurrence in patients with locally advanced rectal cancer. *Ann Oncol* [Internet] 2019 [cited 2021 May 23]; 30(4 suppl): 170. Available from: <https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2819%2930688-X>.
149. Nozoe T, Kohno M, Iguchi T, Mori E, Maeda T, Matsukuma A, et al. The prognostic nutritional index can be a prognostic indicator in colorectal carcinoma. *Surg Today*. 2012; 24(6): 532-5. doi: 10.1007/s00595-011-0061-0. PubMed PMID: 22139087.
150. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982 Dec; 5(6): 649-655. PMID: 7165009.
151. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE, Version 5.0). U.S. Department of Health and Human services. [Internet]. 2017 Nov [cited 2021 June 12]. Available from: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf.
152. Heymsfield SB, Wang Z, Baumgartner RN, Ross R. Human Body Composition: Advances in Models and Methods. *Ann Rev Nutr*. 1997; 17(1): 527-58. doi: 10.1146 / annurev.nutr.17.1.527. PubMed PMID: 9240939.
153. Miller KD, Jones E, Yanovski JÁ, Shankar R, Feuerstein E, Falloon J. Visceral abdominal-fat accumulation associated with use of indinavir. *Lancet Oncol*.

1998; 351(9106): 871-75. doi: 10.1016 / S0140-6736 (97) 11518-5. PubMed PMID: 9525365.

154. Sato R, Oikawa M, Kakita T, Okada T, Abe T, Yazawa T, et al. The prognostic value of the prognostic nutritional index and inflammation-based markers in obstructive colorectal cancer. *Surg Today*. 2020 Oct; 50(10): 1272-81. doi: 10.1007/s00595-020-02007-5. PubMed PMID: 32346761.
155. Bailón-Cuadrado M, Pérez-Saborido B, Sánchez-González J, Rodríguez-López M, Velasco-López R, Sarmentero-Prieto JC, et al. Prognostic Nutritional Index Predicts Morbidity After Curative Surgery for Colorectal Cancer. *Observacional Study*. 2019; 97(2): 71-80. doi: 10.1016/j.ciresp.2018.08.015. PubMed PMID: 30583791.
156. Tominaga T, Nagasaki T, Akiyoshi T, Fukunaga Y, Honma S, Nagaoka T, et al. Prognostic nutritional index and postoperative outcomes in patients with colon cancer after laparoscopic surgery. *Surg Today*. 2020 Dec; 50(12): 1633-43. doi: 10.1007/s00595-020-02050-2. PubMed PMID: 32556551.
157. Campos FG, Figueiredo MN, Monteiro M, Nahas SC, Cecconello I. Incidência de câncer colorretal em pacientes jovens. *Rev Col Bras Cir [Internet]* 2017 [acesso 25 abr 2021]; 44(2): 208-15. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rcbc/a/JvGmKbKW5F8TGSr3WnYDcKG/?format=pdf&lang=pt>.
158. Aquina CT, Mohile SG, Tejani MA, Becerra A, Xu A, Hensley BJ, et al. The impact of age on complications, survival, and cause of death following colon cancer surgery. *Br J Cancer*. 2017 Jan; 116(3): 389-97. PubMed PMID: 28056465. PubMed Central PMCID: PMC5294480.
159. Lee JY, Kim K-I, Kim Y-N, Hong JH, Alshomimi S, An JY, et al. Clinical Significance of the Prognostic Nutritional Index for Predicting Short- and Long-Term Surgical Outcomes After Gastrectomy: A Retrospective Analysis of 7781 Gastric Cancer Patients. *Medicine*. 2016; 95(18); e3539. doi:

10.1097/MD.00000000000003539. PubMed PMID: 27149460. PubMed Central PMCID: PMC4863777.

160. Repetto L. Greater risks of chemotherapy toxicity in elderly patients with cancer. *J Support Oncol*. 2003; 1(4): 18-24. PubMed PMID: 15346996.
161. Shahjehan F, Merchea A, Cochuyt JJ, Li Z, Colibaseanu DT, Kasi P M. Body mass index and long-term outcomes in patients with colorectal cancer, *front oncol*. 2018 Dec 17; 8: 620. doi: 10.3389/fonc.2018.00620. eCollection 2018. PubMed PMID: 30631753. PMCID: PMC6315135.
162. Campbell PT, Newton CC, Dehal AN, Jacobs EJ, Patel AV, Gapstur SM .Impact of body mass index on survival after colorectal cancer diagnosis: the cancer prevention study-II nutrition cohort. *J Clin Oncol*. 2012 Jan 1; 30(1): 42-52. doi: 10.1200/JCO.2011.38.0287.
163. Renfro LA, Loupakis F, Adams RA, Seymour MT, Heinemann V, Schmoll HJ, et al.. Body mass index is prognostic in metastatic colorectal cancer: pooled analysis of patients from first-line clinical trials in the ARCAD Database. *J Clin Oncol*. 2016 Jan 10; 34(2): 144-50. doi: 10.1200/JCO.2015.61.6441.
164. Diaz C, Calderillo-Ruiz G, Ramos-Ramirez M, Herrera M, Manuel M, Horacio L, et al. Association of Prognostic Nutritional Index as a predictive factor of survival in patients with colorectal cancer in a Mexican population. *Ann Oncol* [Internet]. 2019 [cited 2021 June 19]; 30(4): 343. Available from: <https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2819%2930857-9>.
165. Ihara K, Yamaguchi S, Shida Y, Fujita J, Matsudera S, Kikuchi M, et al. Nutritional status predicts adjuvant chemotherapy outcomes for stage III colorectal cancer. *J Anus Rectum Colon*. 2019 Apr; 3(2): 78-83. doi: 10.23922/jarc.2018-031. PubMed PMID: 31559372. PubMed Central PMCID: PMC6752120.

166. Felice F, Crocetti D, Maiuri V, Parisi M, Marampon F, Izzo L, et al. Locally Advanced Rectal Cancer: Treatment Approach in Elderly Patients. *Curr Treat Options Oncol*. 2020 Jan; 21(1): 1. doi: 10.1007/s11864-019-0692-8. PubMed PMID: 31927649.

167. Aleixo GF, Shachar SS, Nyrop KA, Muss HB, Malpica L, Williams GR. Myosteatorsis and prognosis in cancer: Systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hemat*. 2020 Jan; 145: 102839. doi: 10.1016/j.critrevonc.2019.102839. PubMed PMID: 31877534.

168. Malietzis G, Currie AC, Athanasiou T, Johns N, Anyamene N, Glynne-Jones R, et al. Influence of body composition profile on outcomes following colorectal cancer surgery. *Br J Surg*. 2016 Apr; 103(5): 572-80. doi: 10.1002/bjs.10075. PubMed PMID: 26994716.