



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS – UNICAMP
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

KARINA HIROMOTO OIKAWA

**AVALIAÇÃO DA COMPOSIÇÃO CORPORAL EM PACIENTES QUE
REALIZARAM QUIMIOTERAPIA PALIATIVA EM PRIMEIRA LINHA PARA O
CÂNCER COLORRETAL AVANÇADO NO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS ENTRE 2010 E 2018**

CAMPINAS
2023

KARINA HIROMOTO OIKAWA

**AVALIAÇÃO DA COMPOSIÇÃO CORPORAL EM PACIENTES QUE REALIZARAM
QUIMIOTERAPIA PALIATIVA EM PRIMEIRA LINHA PARA O CÂNCER
COLORRETAL AVANÇADO NO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE CAMPINAS ENTRE 2010 E 2018**

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

**ORIENTADOR: PROFESSOR DOUTOR JOSÉ BARRETO CAMPELLO
CARVALHEIRA**

ESTE TRABALHO CORRESPONDE A VERSÃO FINAL
DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELA ALUNA
KARINA HIROMOTO OIKAWA E ORIENTADOR
PROFESSOR DOUTOR JOSÉ BARRETO CAMPELLO
CARVALHEIRA

**CAMPINAS
2023**

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

Oi4a Oikawa, Karina Hiromoto, 1989-
Avaliação da composição corporal em pacientes que realizaram quimioterapia paliativa em primeira linha para o câncer colorretal avançado no Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas entre 2010 e 2018 / Karina Hiromoto Oikawa. – Campinas, SP : [s.n.], 2023.

Orientador: José Barreto Campello Carvalheira.
Dissertação (mestrado profissional) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Neoplasias colorretais. 2. Composição corporal. 3. Adiposidade. I. Carvalheira, José Barreto Campello, 1971-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações Complementares

Título em outro idioma: Evaluation of body composition in patients who performed first-line palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer at Hospital das Clinicas - University of Campinas between 2010 to 2018

Palavras-chave em inglês:

Colorectal neoplasms

Body composition

Adiposity

Área de concentração: Oncologia

Titulação: Mestra em Ciências

Banca examinadora:

José Barreto Campello Carvlheira

Sarah Monte Alegre

Maria Del Pilar Esteves Diz

Ligia de Moraes Antunes Correa

Data de defesa: 29-03-2023

Programa de Pós-Graduação: Assistência ao Paciente Oncológico

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

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0002-2162-2701>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/0563250621602075>

KARINA HIROMOTO OIKAWA

**AVALIAÇÃO DA COMPOSIÇÃO CORPORAL EM PACIENTES QUE
REALIZARAM QUIMIOTERAPIA PALIATIVA EM PRIMEIRA LINHA PARA O
CÂNCER COLORRETAL AVANÇADO NO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS ENTRE 2010 E 2018**

Pesquisadora: Karina Hiromoto Oikawa
Pesquisador responsável: Prof. Dr. José Barreto
Campello Carvalheira
Programa de Pós-Graduação em Assistência ao
Paciente Oncológico da Faculdade de Ciências
Médicas da Universidade Estadual de Campinas

Aprovada em 29/03/2023.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. José Barreto Campello Carvalheira – Orientador

Dra. Maria del Pilar Estevez Diz – Membro Titular

Prof. Dra. Sarah Monte Alegre – Membro Titular

Prof. Dra. Ligia de Moraes Antunes Correa – Membro Titular

CAMPINAS

2023

Dedico este trabalho a minha família e amigos que me incentivaram e apoiaram nesta jornada.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por ter me dado força e coragem para superar todos os desafios.

Ao professor Dr José Barreto Campello Carvalheira, primeiro pela oportunidade de me orientar neste trabalho, segundo, por todo apoio, paciência e numerosos ensinamentos nesta jornada, o meu profundo e eterno agradecimento.

Aos colegas Fabiana Lasala Juliani, Larissa Ariel Oliveira Carrilho, Lara Pozzuto, Daniela Morais de Hollanda Padilha, Marina Nogueira Silveira, Felipe Osório Costa, Ligia Traldi Macedo, Ademar Dantas da Cunha Júnior e Maria Carolina Santos Mendes pelo esforço e dedicação que levaram a publicação deste trabalho.

A minha família que sempre esteve ao meu lado nas horas difíceis e felizes da minha vida me incentivando e apoiando em todas as escolhas e por serem pessoas tão especiais na minha vida.

RESUMO

Introdução: O câncer colorretal (CCR) é a 3ª neoplasia mais incidente no mundo e apesar do conhecimento dos fatores de risco como a obesidade, alto consumo de carne vermelha e processada, diabetes, tabagismo, etilismo e histórico familiar, bem como o melhor entendimento de fatores prognósticos, o CCR ainda é segunda causa de morte por neoplasia. **Objetivo:** Avaliar sobrevida global de acordo com a composição corporal dos pacientes com CCR avançado. **Metodologia:** Estudo retrospectivo analítico de pacientes com CCR avançado de janeiro de 2010 a dezembro de 2018 que realizaram quimioterapia em primeira linha paliativa com irinotecano ou oxaliplatina no Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). A composição corporal foi avaliada através da imagem de tomografias computadorizadas (TC) 2 meses antes ou após o diagnóstico, ao nível da terceira vértebra lombar (L3), através do Software SliceOmatic. Teve como desfecho a sobrevida global (SG). A análise estatística foi realizada no Software Stata. Foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk para avaliação da normalidade. As variáveis relacionadas a composição corporal foram categorizadas em tercís e as contínuas foram apresentadas como mediana e intervalo interquartil. O teste T de Student foi utilizado para as distribuições paramétricas e o Mann-Whitney as não paramétricas. O teste de Qui Quadrado foi utilizado para as variáveis categóricas. Para avaliar a correlação de gordura subcutânea (SATI), radiodensidade de gordura subcutânea (SATR), visceral (VATR) e muscular (SMD) foi utilizado a regressão linear. A análise multivariada foi realizada pela regressão de COX e considerado um p significativo $<0,05$. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da UNICAMP, sendo todos os preceitos éticos respeitados. **Resultados:** Foram avaliados 237 prontuários. Os pacientes com IMC elevado apresentavam um tercil alto de SATI ($p<0,001$). Os pacientes com alto SATI tiveram uma melhor SG (HR=0,51; IC 95%: 0,29-0,88, $p<0,025$). Não houve diferença de SG entre os tercís do VATI. Contudo, o aumento da SATR e VATR foi associado a aumento da mortalidade (HR=1,80, IC 95%: 1,12-2,89; $p<0,030$ e HR=1,85, IC 95%: 1,19-2,86, $p<0,021$, respectivamente). **Conclusão:** A adiposidade subcutânea foi associada a um aumento da SG nos pacientes com CCR avançado, enquanto o aumento da SATR e VATR foi associada a um pior desfecho, apoiando a hipótese que a intervenção nutricional precoce pode melhorar o prognóstico dos pacientes com CCR avançado.

Palavras-chave: Neoplasias colorretais, Composição corporal, Adiposidade.

ABSTRACT

Introduction: Colorectal cancer (CRC) is the third most common cancer diagnosed worldwide despite the knowledge of risk factors such as obesity, high consumption of red and processed meat, diabetes, smoking, alcoholism and family history, as well as a better understanding of prognostic factors, CRC is the second cause of cancer-related death. **Aim:** To assess overall survival according to body composition in patients with advanced CRC. **Methods:** This retrospective analytical study enrolled patients diagnosed with advanced CRC between January 2010 to December 2018 at Clinical Hospital – State University of Campinas (UNICAMP). Body composition was assessed using computed tomography (TC) images 2 months before or after diagnosis, at the level of the third lumbar vertebra (L3), using the SliceOmatic Software. The outcome was overall survival (OS). Statistical analysis was performed using Stata Software. The Shapiro-Wilk test was used to assess normality. Variables related to body composition were categorized into tertiles and continuous variables were presented as median and interquartile range. Student's T test was used for parametric distributions and Mann-Whitney test for non-parametric ones. The Chi-square test was used for categorical variables. The correlation between subcutaneous (SATI) and visceral adiposity (VATI), subcutaneous (SATR), visceral (VATR) and skeletal muscle radiodensity (SMD) were tested using linear regression. Multivariate analysis was performed using COX regression and a significant $p < 0,05$ was considered. This study was approved by the UNICAMP ethics and research committee. **Results:** A total 237 patients were included. Patients with high BMI had a high tertile of SATI ($p < 0,001$). Patients with high SATI had a better OS (HR=0,51; 95%CI: 0,29- 0,88, $p < 0,025$). There was no difference in OS between tertiles of VATI. However, increased SATR and VATR was associated with increased mortality (HR=1,80, 95%IC: 1,12-2,89; $p < 0,030$ e HR=1,85, 95%IC: 1,19-2,86, $p < 0,021$, respectively). **Conclusion:** A higher SAT index in advanced CRC patients was associated with a favorable OS, while higher SATR and VATR were associated with an increased risk of death, supporting that early nutritional intervention may improve advanced CRC prognosis.

Palavras-chave: Colorectal neoplasms, Body composition, Adiposity.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Sequência adenoma-carcinoma.....	21
Figura 2 - Via de sinalização do CCR.....	22
Figura 3 - Imagem representativa da análise de composição corporal a partir da TC	45
Figura 4 - Fluxograma da seleção de pacientes com CCR metastático que realizaram quimioterapia paliativa em primeira linha com irinotecano ou oxaliplatina.	47
Figura 5 - Associação da adiposidade subcutânea com a SG em pacientes com CCR avançado.	51
Figura 6 - Associação da adiposidade visceral com a SG em pacientes com CCR avançado.....	52

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Critérios diagnósticos da sarcopenia, obesidade visceral e mioesteatose.	46
Tabela 2 - Características da população de acordo com tecido adiposo subcutâneo em paciente com CCR avançado em primeira linha de quimioterapia.	49
Tabela 3 - Análise Multivariada da Adiposidade visceral e subcutânea e musculatura dos pacientes com CCR avançado.	51
Tabela 4 - Distribuição das variáveis de composição corporal.....	53

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AJCC	American Joint Committee on Cancer
APC	Polipose Coli Adenomatosa
BAT	Gordura Marrom
BRAF	B-Raf proto-oncogenese
CCR	Câncer Colorretal
CEA	Antígeno carcinoembrionário
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Receptor do Fator de Crescimento Epidermico
FLOX	Fluorouracil, Leucovorin e Oxaliplatina
FOLFOX	Fluorouracil, Leucovorin e Oxaliplatina
FU	Fluorouracil
HU	Unidade de Hounsfield
IFL	Irinotecano, Fluorouracil, Leucovorin
IGF	Fator de Crescimento Semelhante a Insulina
IGFR	Receptor de Fator de Crescimento Semelhante a Insulina
IL	Interleucina
IMC	Índice de Massa Corporal
IME	Índice de Músculo Esquelético
KRAS	Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog
L3	Terceira vértebra lombar
LV	Leucovorin
NRAS	Neuroblastoma RAS viral oncogene homolog
RM	Ressonância Magnética
SAT	Tecido Adiposo Subcutâneo
SATI	Índice de de Tecido Adiposo subcutâneo
SATR	Radiodensidade do Tecido Adiposo Subcutâneo
SG	Sobrevida Global
SMD	Densidade da Musculatura Esquelética
TC	Tomografia Computadorizada

TNM	Estadiamento Tumor, Nódulo Metástase
TNF-α	Fator de Necrose Tumoral Alfa
TRG	Taxa de Regressão Tumoral
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
VAT	Tecido adiposo Visceral
VATI	Índice de Tecido adiposo Visceral
VATR	Radiodensidade de Tecido adiposo Visceral
VEGF	Fator de Crescimento Vascular
VEGFR	Receptor do Fator de Crescimento Vascular
XELOX	Capecitabina e Oxaliplatina
WAT	Gordura Branca

SUMARIO

<u>1 INTRODUÇÃO</u> -----	15
<u>2 OBJETIVO</u> -----	18
<u>3 REFERENCIAL TEÓRICO</u> -----	19
3.1 EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER COLORRETAL -----	19
3.2 ONCOGENESE DO CANCER COLORRETAL -----	20
3.2.1 Sequencia Adenoma-Carcinoma -----	20
3.2.2 Instabilidade cromossômica/Microsatélite -----	22
3.3 SUBTIPOS MOLECULARES DO CCR -----	23
3.3.1 CMS1 – Subtipo imune -----	24
3.3.2 CMS2 – Subtipo canônico -----	24
3.3.3 CMS3 – Subtipo metabólico -----	24
3.3.4 CMS4 – Subtipo mesenquimal -----	24
3.4 FATORES DE RISCO -----	25
3.4.1 Obesidade -----	25
<u>3.4.1.1 Resistência insulínica no CCR</u> -----	25
<u>3.4.1.2 Inflamação no CCR</u> -----	26
3.4.2 Dieta -----	27
3.4.3 Tabagismo e etilismo -----	27
3.4.4 Outros -----	27
3.5 COMPOSIÇÃO CORPORAL -----	28
3.5.1 Gordura corporal -----	29
3.5.2 Paradoxo da Obesidade -----	30
3.5.3 Avaliação da composição corporal -----	34
3.6 PRIMEIRA LINHA DE QUIMIOTERAPIA PALIATIVA CCR -----	34
3.6.1 FLOX (Fluorouracil, Leucovorin e Oxaliplatina) -----	35
3.6.2 IFL (Irinotecano, Fluorouracil e Leucovorin) -----	35
<u>3.6.2.1 IFL+BEVACIZUMABE (Irinotecano, Fluorouracil e Leucovorin associado ao Bevacizumabe)</u> -----	36
3.6.3 XELOX (Capecitabina e Oxalilatina) -----	39
<u>4. METODOLOGIA</u> -----	41
4.1 LOCAL DE REALIZAÇÃO -----	41
4.2 TIPO DE ESTUDO -----	41

4.3 POPULAÇÃO DO ESTUDO	41
4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	41
4.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	41
4.6 VARIÁVEIS ANALISADAS	42
4.7 PROCEDIMENTOS	44
4.8 DESFECHOS	44
4.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA	44
4.10 AVALIAÇÃO DA COMPOSIÇÃO CORPORAL	45
4.11 ASPECTOS ÉTICOS	46
<u>5. RESULTADOS</u>	47
<u>6. DISCUSSÃO</u>	54
<u>7. LIMITAÇÕES</u>	57
<u>8. CONCLUSÃO</u>	58
<u>9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u>	59
ANEXO 1 – Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa	69

1. INTRODUÇÃO

O câncer colorretal (CCR) é a 3ª neoplasia mais incidente no mundo, sendo a 2ª causa de morte por neoplasia^{1,2}. Apesar do avanço nas estratégias de rastreamento³, 21% já são metastáticos ao diagnóstico. E, mesmo com o avanço na compreensão da sua carcinogênese e do desenvolvimento de novos tratamentos, a taxa de sobrevida em 5 anos destes pacientes é de apenas 14%^{4,5}.

Atualmente, há vários estudos em relação aos parâmetros clínicos, moleculares e patológicos relacionados ao prognóstico destes pacientes tentando buscar uma terapia mais personalizada.

O estadiamento tumoral é o principal fator prognóstico no CCR. O sistema de estadiamento do tumor, nódulo e metástase (TNM) do American Joint Committee on cancer (AJCC) é o padrão para o estadiamento desta neoplasia⁶.

Tong G.J. et al (2018) demonstraram a taxa de sobrevida global em 5 anos de acordo com o estadiamento. No estadio I a taxa foi de 98,5%, IIA 82,6%, IIB 76,8%, IIC 67,7%, IIIA 65,4%, IIIB 60%, IIIC 44,9%, IVA 8,3%, IVB 0%, IVC 0% demonstrando um prognóstico pior de acordo com em estádios mais avançados da doença⁷.

Outro fator prognóstico é a localização do tumor. Na metanálise de Holch et al. (2017) avaliou 13 ensaios clínicos randomizados em primeira linha de quimioterapia e observou que tumores do lado direito tiveram um aumento de 56% no risco de morte em relação aos tumores do lado esquerdo⁸.

Além disso, a resposta ao tratamento neoadjuvante também pode ser um fator preditivo. Rodel C et al. (2005) avaliaram a taxa de regressão tumoral (TRG) de 385 pacientes com neoplasia de reto que realizaram quimiorradioterapia neoadjuvante, sendo classificado como TRG 4 quando apresentava resposta completa ao tratamento, não apresentando tumor viável. TRG3 mais de 50% de regressão tumoral, com um predomínio de fibrose. TRG2 predomínio de tumor em atividade com fibrose em 26-50% do tumor e TRG1 com menor regressão tumoral, com fibrose em 25% ou menos da massa tumoral. Neste estudo, foi observado uma taxa sobrevida livre de progressão em 5 anos de 86% no grupo do TRG4, 75% no TRG2/3 e apenas 63% no TRG 0/1⁹.

Na atualização de 2014, Fokas E et al. (2014) com um seguimento de 10 anos, demonstraram uma taxa de metástase à distância de 10,5% no TRG 4, 29,3% TRG 2/3 e de 39,6% no TRG 0/1, confirmando um pior prognóstico naqueles pacientes com baixa resposta ao tratamento neoadjuvante¹⁰.

Outros fatores prognósticos que se deve levar em consideração são as características patológicas como o subtipo histológico e a presença de invasão angiolinfática. A recidiva de doença é mais frequente em lesões mucinosas e em anel de sinete em comparação com adenocarcinoma¹¹. A presença de invasão venosa e linfovascular é um fator de pior prognóstico no CCR^{12,13}.

Quanto aos fatores moleculares, Taieb J. et al (2019) avaliaram 2.630 pacientes com estágio clínico III ressecado, demonstraram que os pacientes com instabilidade de microssatélite tiveram uma redução do risco de recidiva de 18% em relação aqueles com estabilidade de microssatélite¹⁴.

Contudo, no cenário metastático, os pacientes com instabilidade de microssatélite apresentam um pior prognóstico em relação aos pacientes com estabilidade de microssatélite^{15,16}.

As mutações do KRAS foram mais associadas a metástases pulmonares e cerebrais, mas não hepáticas, já a mutação do BRAF foi associada a metástase peritoneal e linfonodal^{15,16}.

Sendo assim, tumores com mutação do BRAF V600E tiveram uma sobrevida pior do que os pacientes sem mutação^{14,15}.

Na metanálise de Andreyev H.J. et al. (1998), foram avaliados 2721 pacientes, a mutação do gene KRAS foi associado com aumento no risco de recidiva e morte em estádios iniciais¹⁷. Além disso, a mutação do KRAS é um preditor de resistência à terapia anti-EGFR, sendo um fator de pior prognóstico¹⁸.

E por fim, outro fator prognóstico é o antígeno carcinoembriomário (CEA)^{19,20}. Thirunavukarasu P et al (2011), avaliaram 17.910 pacientes com CCR em diversos estágios da doença e demonstrou que o nível elevado de CEA aumentou em 60% o risco de morte²⁰.

A obesidade é um importante fator de risco para CCR, sendo responsável por um aumento do risco de incidência que varia de 7 a 60%^{21,22,23}.

Nosso grupo já avaliou a adiposidade como um fator prognóstico do mieloma múltiplo. Da Cunha Jr A.D et al. (2021), demonstraram que a radiodensidade de SAT foi um biomarcador no mieloma múltiplo demonstrando que quanto menor a radiodensidade melhora a sobrevida livre de progressão e sobrevida global²⁴.

No câncer renal, Maurits J.S.F. et al. (2022) avaliaram a composição corporal de 719 paciente e observaram que o maior índice de gordura visceral e a maior densidade foram associados a melhor sobrevida²⁵.

No CCR no estágio inicial, Brown J.C. et al (2020) observaram que o reservatório de gordura subcutânea foi um biomarcador de prognóstico e que, apesar da obesidade ser um fator de risco para o CCR, os pacientes com excesso de peso apresentam um desfecho melhor²⁶.

2. OBJETIVO

Avaliar a sobrevida global de acordo com a gordura visceral, subcutânea e musculatura e a radiodensidade da gordura visceral, subcutânea e musculatura de pacientes com CCR avançado que realizaram primeira linha de quimioterapia paliativa com irinotecano ou oxaliplatina no Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2018.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER COLORRETAL

No mundo, em 2018, a incidência de casos novos de câncer foi de 18.078.957, destes, 1.849.518 foram de câncer colorretal (CCR), sendo a 3ª neoplasia mais incidente, apresentando 880.792 mortes pela doença, ocupando a 2ª causa de morte por neoplasia, precedida apenas pelo câncer de pulmão^{1,2}.

Nos Estados Unidos, em 2020, foram estimados 1.806.590 casos novos de câncer, sendo 104.610 de CCR, tornando-se o 3º câncer mais prevalente em homens e mulheres, com 52.340 em homens e 52.270 em mulheres. Com uma estimativa de 53.200 mortes pela doença, 28.630 homens e 24.570 mulheres⁴.

Na América do Sul, em 2018, houve uma incidência de 97.670 casos (18,6 casos a cada 100.000 pessoas), com 48.793 mortes (8,9 mortes a cada 100.000 pessoas)¹.

No Brasil, em 2020, estima-se 40.990 casos novos de CCR, sendo 20.520 em homens (19,63 casos novos a cada 100.000 pessoas) e 20.470 em mulheres (19,03 para cada 100.000 pessoas). Dos 40.990 casos, 24.260 ocorrerão na região sudeste (12.480 em homens e 11.780 mulheres), sendo a segunda causa de câncer, sem considerar os tumores de pele²⁷.

No estado de São Paulo, são estimados em 2020, 14670 casos novos, com taxa bruta de 34,93% homens e 28,87% em mulheres²⁷.

Apesar do avanço nas estratégias de rastreamento, um número significativo de pacientes ainda é diagnosticado em estágios avançados da doença³.

Segundo o Siegel RL et al., cerca de 21% apresentam, ao diagnóstico, doença a distância, 35% doença regional e 39% doença localizada. E, apesar do avanço da quimioterapia, terapia alvo e imunoterapia, apresentam taxa de sobrevida estimada em 5 anos de apenas 14% nos pacientes com doença metastática, 71% na doença regional e 90% na doença localizada^{4,5}.

Contudo, para pacientes selecionados, oligometastáticos, que são elegíveis para ressecção cirúrgica, a sobrevida global mediana melhora, com taxas em 5 anos atingindo até 50%. No entanto, após a ressecção cirúrgica, a maioria desses pacientes acabará por desenvolver doença recorrente, para a qual muitos necessitarão de tratamento adicional com terapia sistêmica^{5,28}.

O tratamento quimioterápico de primeira linha é o ponto de partida crucial na rota terapêutica. O valor estratégico dessa escolha está na importância de se obter

o controle da doença, prevenir a progressão de doença e alcançar o alívio dos sintomas²⁸.

3.2 ONCOGENESE DO CANCER COLORRETAL

O CCR é uma doença heterogênea, em termos de carcinogênese, que se desenvolve por meio do acúmulo gradual de alterações genéticas e epigenéticas bem caracterizadas. Ele pode se desenvolver através de várias vias distintas que podem se sobrepor, como a via de adenoma-carcinoma, instabilidade cromossômica e instabilidade de microssatélite. A compreensão da sua fisiopatologia é importante na escolha de seu tratamento^{29,30,31,32}.

Um dos primeiros modelos propostos é que inicialmente o CCR aparece da ativação de oncogenes associado com inativação de genes supressores^{29,33}. Além disso, são necessárias mutações de pelo menos 4 de 5 genes para o desenvolvimento de doença maligna e o acúmulo dessas mutações que são responsáveis por determinar a sua biologia tumoral³³.

Os tumores colorretais podem ser caracterizados como hipermutados (>12 mutações por 10^6 bases) ou não hipermutados (<8,24 mutações por 10^6 bases)²⁹. Isto depende da sequência de eventos genéticos e epigenéticos que ocorre. Os tumores com instabilidade cromossômica geralmente são não hipermutados e tumores com instabilidade de microssatélite geralmente são hipermutados. Estas alterações convergem para desregulação do ciclo celular e, conseqüentemente, patogênese do tumor³¹.

3.2.1 Sequencia Adenoma-Carcinoma

Inicialmente, vários estudos clínicos e histopatológicos demonstravam que a maioria, não todos, os tumores malignos colorretais (carcinomas) se desenvolvem de um tumor benigno preexistente (adenomas)³³. Como no estudo retrospectivo de 2012 de Zauber A.G. et al., que demonstrou que a remoção de pólipos adenomatosos reduz o risco de CCR. Neste estudo, foram avaliados 2.602 pacientes submetidos a colonoscopia que apresentavam pólipos adenomatosos, sendo observado, após 15,8 anos de seguimento, que 1.246 pacientes morreram por qualquer causa e apenas 12 morreram de CCR após polipectomia, enquanto o esperado de acordo com o SEER era de 25,4 mortes para esta população, sugerindo uma redução de risco de

morte de 53% (HR=0,47) nos pacientes que realizaram o procedimento. Enquanto a mortalidade por CCR nesta população foi semelhante ao esperado pelo SEER³⁴.

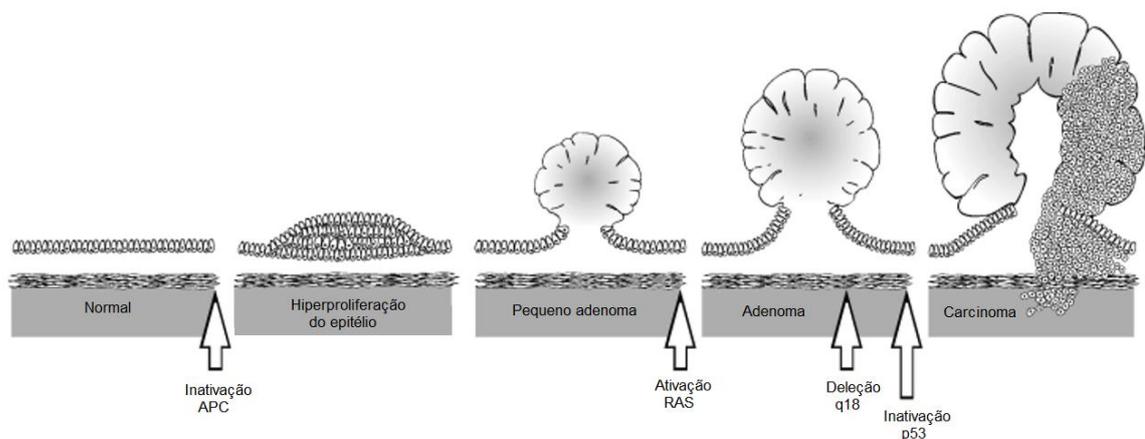
A renovação epitelial constante da mucosa intestinal é necessária devido à perda contínua de células superficiais. Os adenomas iniciam a partir da proliferação da base da cripta, pois os mecanismos que regulam o reparo e a proliferação celular estão alterados. A medida que as células mutantes avançam em direção ao lúmen do cólon, o processo de diferenciação e apoptose celular são interrompidos levando a formação dos pólipos adenomatosos²⁹.

Com o tempo, os pólipos aumentam de tamanho, desenvolvem características cada vez mais displásicas e podem, eventualmente, adquirir potencial invasivo²⁹.

A alteração mais precoce observada é a mutação no gene da polipose coli adenomatosa (APC), localizado no cromossomo 5q, que codifica um gene supressor de tumor^{29,35}, ou no oncogene BRAF são eventos iniciadores que dão origem a adenomas tradicionais ou pólipos serrilhados, respectivamente²⁹.

Alterações genéticas adicionais marcam a progressão de neoplasias precoces para intermediárias, depois para pólipos avançados com displasia de alto grau e, posteriormente, tumores invasivos. No entanto, nem todos os adenomas se tornam neoplasia, o acúmulo de mutações específicas em uma ordem particular é essencial para a progressão da malignidade²⁹. (Figura 1)

Figura 1 - Sequência adenoma-carcinoma.



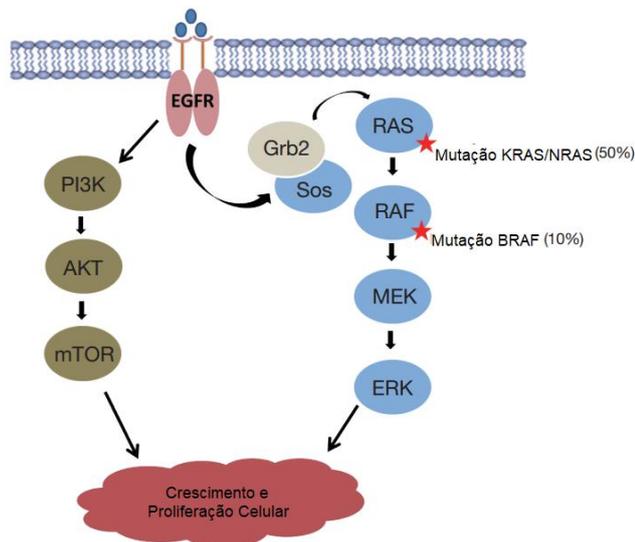
A inativação do APC facilita o desenvolvimento da proliferação celular na base da cripta. A ativação do gene RAS ocorre em adenomas iniciais. A inativação do p53 leva o desenvolvimento do CCR.

Fonte: Adaptado de SOUZA (2003).

3.2.2 Instabilidade cromossômica/Microsatélite

O modelo de alteração genética adenoma-carcinoma proposto por Vogelstein et al, forneceu percepções importantes na via de instabilidade cromossômica, que representa a principal via do CCR esporádico (cerca de 75-85% dos casos), por meio de mutações de genes supressores como o APC, TP53 e SMAD4 e oncogêneses como o KRAS e PIK3CA causando a desregulação da diferenciação, proliferação e apoptose, levando o crescimento e progressão do tumoral^{23,31,32}.

Figura 2 - Via de sinalização do CCR.



Fonte: Adaptado de CLARKE (2015).

Outra via importante de carcinogênese é a via da instabilidade de microsatélite, que ocorre em cerca de 15-25% dos tumores no estágio inicial, na qual há um defeito do sistema de reparo do DNA causado pela inativação do MLH1, MLH3, MSH2, MSH3, MSH6 ou PMS2, gerando hipermutações^{23,31}.

A linha do tempo depende da via específica da tumorigênese. Por exemplo, a via instabilidade cromossômica pode levar 10 anos ou mais para o desenvolvimento da neoplasia, ao passo que a via da instabilidade de microsatélite pode ocorrer em alguns anos²⁹.

Um importante tipo de alteração somática também já identificada é a mutação do gene RAS e a perda alélica e de genes supressores de tumor, responsáveis na regulação do crescimento e diferenciação celular e indiretamente na supressão do desenvolvimento tumoral³³.

Uma predisposição hereditária de tumor colorretal pode acontecer em uma síndrome autossômica dominante como na polipose adenomatosa familiar, alteração localizada no cromossomo 5q³³. Outra alteração hereditária é na síndrome de Lynch, causada por mutações na linha germinativa em genes de reparo do DNA (MMR)³⁸.

O conhecimento genético e molecular do CCR ampliou as perspectivas científicas e clínicas de diagnóstico e tratamento. O tratamento está se tornando cada vez mais personalizado de acordo com a biologia molecular, status do receptor e fenótipo genético. Os principais alvos moleculares são o receptor do fator de crescimento epidérmico e o receptor do fator de crescimento endotelial vascular. Além disso, programas diferenciais de acompanhamento e aconselhamento genético de famílias com CCR hereditário e esporádico são cada vez mais praticados^{23,32}.

Além disso, podemos classificar o CCR em 4 subtipos de acordo com o perfil de expressão gênica (CMS1-4). Cada subtipo apresenta uma evolução e uma característica histopatológica diferente²⁹.

3.3 SUBTIPOS MOLECULARES DO CCR

Nos últimos anos, tem havido um aumento no interesse pela classificação molecular do CCR, visto que sua importância clínica tanto para prever o prognóstico quanto para orientar o tratamento personalizado³⁰.

Foi demonstrado que determinados eventos genômicos no CCR afetam a resposta a diferentes tratamentos criando-se o paradigma "um gene, uma droga" da medicina de precisão. Nosso conhecimento atual da complexidade do genoma do câncer, padrões de evolução clonal sob pressão de tratamento e efeitos farmacodinâmicos da inibição do alvo apoiam a transição de uma abordagem de um gene, uma droga para um modelo 'multi-gene, multi-droga' ao tomar decisões terapêuticas³¹.

Marcadores preditivos positivos emergentes para terapias direcionadas incluem eventos genômicos infrequentes, como mutações V600E do BRAF, fusões de quinase de linfoma anaplásico (ALK) e receptor neurotrófico de tirosina quinase (NTRK), amplificações HER2 e alterações da via WNT. Outros biomarcadores promissores são a instabilidade de microssatélite e mutações de DNA polimerase- E (POLE) para a resposta a imunoterapia³¹.

A expressão gênica está intimamente ligada ao fenótipo celular e comportamento tumoral³¹. Recentemente, o Colorretal Cancer Subtyping Consortium identificou quatro subtipos moleculares de consenso, CMS 1-4 em CRC³⁰:

3.3.1 CMS1- Subtipo imune^{30,31}:

- Maioria dos tumores com instabilidade de microssatélite.
- Representam 14% dos tumores em estágio inicial.
- Caracteriza-se por hipermutação e hipermetilação.
- Apresentam principalmente mutação do BRAF V600E e grande infiltração de células imunes no microambiente tumoral.
- Pode apresentar características mucinosas na histopatologia

3.3.2 CMS2 - Subtipo canônico^{30,31}:

- Representam 37% dos tumores na fase inicial
- Apresentam instabilidade cromossômica.
- Apresenta hiperexpressão de WNT e alvos de MYC com maior expressão de EGFR, HER2, IGF2, IRS2 e HNF4A.
- Pode apresenta estrutura tubular complexa na histopatologia

3.3.3 CMS3 - Subtipo metabólico^{30,31}:

- Representam 13% dos tumores em estágio inicial.
- Apresentam instabilidade cromossômica.
- Apresenta menos alterações no número de cópias, sendo que até 30% podem apresentar instabilidade cromossômica, hipermutação e níveis intermediários de hipermetilação.
- Apresenta ativação da via da glutaminólise e lipídogênese.
- Enriquecidos por mutação do KRAS.
- Pode apresentar morfologia papilar na histopatologia.

3.3.4 CMS4 - Subtipo mesenquimal^{30,31}:

- Representam 23% dos tumores em estágio inicial.
- Apresentam instabilidade cromossômica.
- São caracterizados pela ativação de vias relacionadas a EMT, TGFβ e integrinas.

-Apresentam superexpressão de proteínas responsáveis pela remodelação da matriz extracelular e sinalização do complemento. Além de efeito pró-angiogênico e estromagênico no microambiente tumoral.

-Tem pior prognóstico quando comparado com o CMS2.

-Pode apresentar reação desmoplásica com muito estroma na histopatologia

3.4 FATORES DE RISCO DO CCR

Há diversos fatores de risco para o desenvolvimento de CCR como o histórico familiar de CCR, doença inflamatória intestinal, tabagismo, etilismo, alto consumo de carne vermelha e processada, obesidade e diabetes^{32,39,40}.

Contudo, há também fatores preventivos que incluem atividade física, reposição hormonal em mulheres pós menopausa, quimioprofilaxia com aspirina^{39,41}, além da retirada de lesões pré malignas^{39,42}.

3.4.1 Obesidade

O sobrepeso, obesidade e diabetes tipo 2 são fatores de risco estabelecidos para o CCR²³. Sendo a obesidade associada a um risco de 7 até 60% maior de CCR em comparação aos indivíduos com peso normal^{21,22}.

Além disso, o comportamento sedentário aumenta o risco de desenvolvimento de CCR. Estudos sobre a associação da atividade física e o risco de neoplasia começaram a surgir em meados da década de 1980 a partir de estudos focados em atletas. Contudo, nos últimos 15 anos houve um foco em como o comportamento sedentário está associado ao risco de neoplasia²³.

Vários mecanismos biológicos provavelmente estão envolvidos na associação entre atividade física, comportamento sedentário e risco de neoplasia, dentre eles, o efeito sobre o metabolismo, hormônios, resistência à insulina e inflamação crônica²³.

3.4.1.1 Resistência insulínica no CCR

A insulina é um dos principais hormônios anabólicos conhecidos. Ela é secretada pelas células beta das ilhotas pancreáticas de Langerhans em resposta ao aumento dos níveis circulantes de glicose e regula a homeostase da glicose reduzindo a produção hepática de glicose através da diminuição da gliconeogênese e

glicogenólise e aumentando a taxa de captação de glicose nos músculos e tecido adiposo. É também responsável pela regulação do metabolismo lipídico, aumentando a síntese lipídica no fígado e nas células adiposas e atenuando a liberação de ácidos graxos dos triglicerídeos no músculo e tecido adiposo⁴³.

A resistência à insulina em tecidos metabólicos, como músculo, fígado e tecido adiposo, ocorre na obesidade e no diabetes tipo 2. Na tentativa de superar a resistência periférica à insulina, desenvolve-se uma hiperinsulinemia compensatória⁴⁴.

Em algumas células neoplásicas ocorre um aumento do número de receptores de insulina e, no cenário de hiperinsulinemia, certos tumores podem aumentar a ativação das vias de sinalização destes receptores⁴⁴. O sistema insulina/IGF 1 e 2 (Fator de crescimento semelhante a insulina) desempenha um papel fundamental na regulação do crescimento, metabolismo, proliferação, diferenciação e sobrevivência celular através da ativação da via MAPK e via do PIK3CA⁴³. Prova disso é que os pacientes com acromegalia (que apresentam níveis elevados de IGF1) tem um risco aumentado de neoplasia de cólon, mama, tireoide e próstata⁴⁴. Além disso, em estudo com camundongo, níveis muito baixos de IGF1 circulante foi associado a uma diminuição de tumores de cólon e mama⁴⁴.

3.4.1.2 Inflamação no CCR

A obesidade, fator de risco para CCR, está associada a níveis séricos elevados de leptina, uma proteína produzida pelos adipócitos⁴⁵.

A leptina, que é secretada pelo tecido adiposo e pelo trato gastrointestinal, regula a ingestão alimentar, o gasto energético, a apoptose das células intestinais e a adaptação à fome. Sabe-se que os níveis de leptina refletem o percentual de gordura corporal, sendo assim, a obesidade, pode estar associada à hiperleptinemia⁴⁵.

Além disso, outra substância que é amplamente estudada desde a década de 90 que está associado ao metabolismo e neoplasia é a adiponectina. Baixos níveis de adiponectina circulatória foram relatados na obesidade, doenças inflamatórias, diabetes, aterosclerose e vários tipos de câncer, incluindo CCR, que está altamente ligado à obesidade e inflamação intestinal⁴⁶.

A adiponectina é uma das adipocinas secretadas pelo tecido adiposo e é altamente abundante na circulação, desempenhando um papel importante na homeostase energética, regulando o metabolismo lipídico e a captação celular de

glicose⁴⁶. O baixo nível de adiponectina está associado a um pior prognóstico no CCR⁴⁶.

Ela é responsável por estímulo da angiogenese tumoral e por aumento inflamatório no colón, sendo este um fator de risco para CCR. Porém in vitro, se demonstra de forma discordante, pois regula negativamente a proliferação e migração celular no CCR⁴⁶.

3.4.2 Dieta

Acredita-se que muitas vias estão subjacentes ao papel da dieta na carcinogenese, incluindo aquelas envolvidas na regulação do ciclo celular, fatores de crescimento, inflamação, imunidade e angiogenese²³.

A substituição de carboidratos refinados por grãos integrais, aumento da ingestão de frutas, legumes, fibras e fontes vegetais de proteínas e gorduras além de limitar o consumo de carne vermelhas e processadas podem diminuir o risco de CCR^{23,39}.

3.4.3 Tabagismo e etilismo

O tabagismo é o principal fator de risco evitável de câncer no mundo. Pode aumentar em até 1,4 vezes (em homens) e 1,6 vezes (em mulheres) o risco de desenvolvimento de CCR²³.

O consumo de álcool e o desenvolvimento de câncer foi sugerido pela primeira vez em 1910 por Lamy, quando notou que uma alta proporção de pacientes com neoplasia de esôfago e estomago eram usuários de álcool. Sendo cerca de 23,9% das mortes de CCR são atribuídas ao álcool²³.

3.4.4 Outros

O uso de aspirina em baixa dose parece reduzir a incidência e a mortalidade de CCR²³. Em uma metanálise de Emilsson L et al. (2017), de 17 publicações, foi avaliado que a aspirina em baixas doses parece ser tão eficaz quanto a realização de sigmoidoscopia flexível ou pesquisa de sangue oculto em fezes para redução de mortalidade por CCR, sendo uma opção de quimioprevenção³⁵.

3.5 COMPOSIÇÃO CORPORAL

Nas últimas décadas, houve um aumento na morbidade do CCR em países em rápido desenvolvimento, especialmente nas grandes cidades onde ocorreram alterações significativas de estilo de vida, como tabagismo, obesidade, sedentarismo ou dieta rica em gordura^{21,47}.

O sobrepeso e obesidade são os acúmulos anormais ou excessivos de gordura corporal que apresente risco a saúde. O índice de massa corpórea (IMC) é um bom indicador para avaliar a gordura corporal total. Entre os estudos, o sobrepeso é definido como IMC entre 25 e 29,9 e a obesidade grau 1 entre 30 e 34,9, obesidade grau 2 35 a 39,9 e obesidade grau 3 maior ou igual a 40^{42,48}.

A relação entre obesidade e risco de CCR foi avaliada em vários estudos e artigos de revisão, porém, a magnitude da associação variou entre eles e os resultados foram inconsistentes²¹.

Várias metanálises como a de Ma Y et al. e Dong Y et al. demonstram que os níveis mais elevados de IMC e obesidade central foram positivamente associados a risco de CCR^{21,47,49,50}. Contudo, outros estudos que sugerem que a obesidade abdominal pode ser mais preditiva do risco de CCR do que a obesidade geral (IMC)⁴⁷.

Os mecanismos que podem estar subjacentes a associação do excesso de peso e CCR permanecem obscuros. Atualmente existem várias hipóteses, sendo a influência do eixo insulina/ IGF (Fator de crescimento semelhante à insulina) e as adipocinas (adiponectina e leptina) são as mais estudadas^{21,51}.

O excesso de adiposidade visceral, está associado a resistência insulínica e níveis mais elevados de insulina circulante. Em modelos animais, a insulina demonstrou ser um promotor de CCR⁴⁸. Além disso, os níveis circulantes de Fator de crescimento semelhante a insulina 1 (IGF-1) promovem a proliferação celular e inibe a apoptose, favorecendo a formação do tumor^{21,48}.

Em segundo lugar, alguns estudos demonstraram que a própria gordura também pode influenciar o risco de CCR. Adipócitos e pré-adipócitos podem promover a proliferação de células neoplásicas. A superexpressão da sintase de ácidos graxos mostrou estar associada ao fenótipo CCR. Adipocinas como adiponectina, leptina também estão associadas ao risco de CCR. A adiponectina como agente sensibilizador da insulina e regulador negativo da angiogênese é secretada principalmente do tecido adiposo visceral, o que poderia inibir o crescimento do CCR

em modelos animais, e suas concentrações circulantes foram associadas ao risco de CCR em ensaios clínicos²¹.

Além disso, vários mecanismos biológicos podem explicar o pior prognóstico do IMC elevado como a presença de inflamação, estresse oxidativo e vigilância imunológica prejudicada. Outros mecanismos menos explorados incluem o potencial da obesidade para levar tumores biologicamente mais agressivos, independentemente do estágio e grau^{49,52}.

O IMC mais elevado foi associado a maior risco de tumores com estabilidade de microssatélite, sendo estes mais agressivos, mas não estão associados a tumores com instabilidade de microssatélites (menos agressivos)⁴⁹. Além disso, Kalb M. et al. demonstraram uma correlação em taxa aumentada de metástase a distância com IMC alto ou muito baixo⁵².

Contudo, no estudo de Campbell P.T et al., não houve diferença entre o IMC pré diagnóstico e BRAF ou MSI, sugerindo que o IMC elevado está associado a pior prognóstico independentemente dos subtipos tumorais⁴⁹.

Quanto a toxicidade relacionada ao tratamento quimioterápico, o IMC não modificou as taxas de náuseas, vômitos ou diarreia, porém os obesos eram menos propensos a apresentar leucopenia, neutropenia, estomatite e qualquer toxicidade grau 3 ou 4⁴⁹. Mesmo quando utilizado doses altas de quimioterapia⁴⁸.

No entanto, os dados disponíveis ainda são escassos, e análises aprofundadas das associações avaliadas no contexto de estudos longitudinais adicionais são altamente desejáveis para permitir estimativas mais precisas e uma melhor compreensão do papel da obesidade na carcinogênese do CCR. As descobertas desses estudos observacionais precisam ser confirmadas em grandes ensaios clínicos randomizados no futuro²¹.

3.5.1 Gordura corporal

Em adultos magros, a porcentagem de gordura branca (WAT) varia de acordo com o sexo. Em mulheres podem variar de 20 a 30 kg do peso corporal (30 a 40% da massa corporal total) e em homens de 10 a 20 kg do peso corporal (15 a 25% da massa corporal total)²².

A distribuição do Gordura Marrom (BAT) é muito mais restrito, encontrado apenas em certos depósitos anatômicos como nos ombros, pescoço, abdome e

tórax²². A massa do BAT varia de 50 a 500g (0,1 a 0,5% da massa corporal total e 0,2 a 3% do tecido adiposo total) em adultos de 20 a 50 anos²².

A WAT tem três funções importantes com o armazenamento de calorias dos alimentos, isolamento térmico e proteção mecânica. Além disso, a leptina e adiponectina são derivados dos adipócitos brancos, além de diversas adipocinas que aumentam o processo inflamatório como o Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- α)²².

Mais de uma década após a descoberta do BAT como um tecido funcional em humanos adultos, alguns estudos sugerem que a ativação do BAT também pode diminuir o risco de aterosclerose e impulsionar o consumo de glicose e lipídios músculo esquelético²².

Tanto a gordura branca quanto a marrom, participam da imunomodulação (supressão e ativação do sistema imunológico), e cada tecido libera seu perfil distinto de mediadores do sistema complemento. A obesidade leva a citocinas pró-inflamatórias derivadas do WAT, como TNF- α , interleucina-1 β , interleucina-6 e interferon- γ . Esses compostos ativam e recrutam macrófagos, que pode aumentar de 10% para quase 40% do número total de células no tecido adiposo. As células dendríticas e as células B se unem para induzir a expansão de células T CD4 e CD8. Em contraste, o BAT é particularmente resistente à inflamação induzida pela obesidade. Em modelos animais, foi observado que o BAT expressa altos níveis de PDL1, que reduzem a ativação das células T e podem melhorar a sensibilidade à insulina²².

3.5.2 Paradoxo da Obesidade

O paradoxo da obesidade tem sido relatado em diferentes tipos de doenças como doença cardiovascular⁵³, diabetes, câncer, doença renal, doença pulmonar obstrutiva crônica⁵⁴. Dentre esses estudos, há melhor sobrevivência em pacientes com IMC elevado⁵⁴.

É um conceito altamente controverso que pode ser atribuído a limitações metodológicas relacionadas a sua identificação. O IMC não é um índice específico do acúmulo anormal de gordura, não diferencia os compartimentos de tecido magro e adiposo (ou seja, a composição corporal), nem tecido adiposo visceral e subcutâneo, confundindo os desfechos de morbidade e mortalidade^{26,54,55}.

Os homens armazenam principalmente adiposidade visceral, enquanto as mulheres armazenam adiposidade subcutânea. Como a adiposidade visceral secreta uma

variedade de metabólitos prótumorigênicos em relação a adiposidade subcutânea, acredita-se que IMC pode ser prognóstico em homens e não em mulheres. No entanto, os estudos ainda são controversos²⁶.

Indivíduos com peso normal podem apresentar composição corporal com alta adiposidade associado a alta muscularidade, baixa adiposidade associado a baixa muscularidade ou alta adiposidade associado a baixa muscularidade (obesidade sarcopênia)⁵⁴.

Um estudo demonstrou que o IMC teve uma taxa de erro de 41% do status de gordura corporal em pacientes com insuficiência cardíaca, sendo uma maior musculatura e/ou menor adiposidade foram independentemente associados com fatores prognósticos benéficos para esses pacientes. Achados semelhantes foram observados em pacientes com neoplasia⁵⁴. A tomografia computadorizada (TC) é um método eficaz para identificar as características de composição corporal e avaliar o prognóstico desses pacientes⁵⁶.

Outro estudo demonstrou que a maior adiposidade visceral foi associada a redução de mortalidade por todas as causas em idosos asiáticos. Além disso, a adiposidade visceral foi um marcador para a mortalidade em um padrão em forma de “U”⁵⁴.

Da Cunha Junior A.D. et al. (2021) demonstraram que, no mieloma múltiplo, a radiodensidade de tecido adiposo subcutâneo foram fatores prognósticos melhores em sobrevida global e sobrevida livre de eventos, sendo essa associada a um aumento de captação no PETCT no tecido adiposo e aumento do nível de citocinas pró-inflamatórias e com níveis aumentados de leptina²⁴.

Brown J.C. et al. (2020) demonstrou que o tecido adiposo visceral e subcutâneo foi prognóstico de mortalidade por todas as causas em pacientes com CCR, porém apenas o tecido adiposo subcutâneo teve fator prognóstico em mortalidade câncer específica em estágio inicial do CCR²⁶.

A radiodensidade do tecido adiposo também pode ter importância prognóstica na sobrevida do CCR. A menor radiodensidade é indicativa de adipócitos maiores, enquanto a maior radiodensidade pode representar atrofia, inflamação ou edema dos adipócitos⁵⁷.

Há várias hipóteses para a relação do aumento da radiodensidade e o aumento da mortalidade como um aumento da inflação, o escurecimento do tecido adiposo branco devido a caquexia por progressão da doença ou pelo acúmulo de

líquido rico em proteína na cavidade abdominal (ascite) configurando progressão de doença peritoneal⁵⁷.

Feliciano E.M.C. et al. (2021) avaliaram pacientes com CCR em estágio inicial e observaram que a radiodensidade da gordura visceral e subcutânea foram linearmente associadas a mortalidade, independente do IMC e das alterações de peso⁵⁷.

Quanto a toxicidade ao tratamento associado a radiodensidade da gordura visceral, Ebadi M. et al. (2020) observaram que no hepatocarcinoma está associado a aumento da mortalidade e aumento da toxicidade da radioterapia⁵⁸.

Esse paradoxo pode ser explicado por uma variedade de fatores, como diferente atenção/tratamento para este tipo de paciente, a disponibilidade de reserva de energia durante a fase catabólica da doença, o efeito protetor de citocinas anti-inflamatórias ou adipocinas, incluindo TNF α e lipopolissacarídeos, neutralizando o processo inflamatório e idade mais jovem⁵⁴.

A invasão de gordura intramuscular é conhecida como mioesteatose que está fortemente relacionada a menor sobrevida em algumas neoplasias, além de estar associado ao aumento da toxicidade da quimioterapia^{56,57}. Uma hipótese é que a mioesteatose pode induzir a resistência à insulina devido a secreção de adipocinas inflamatórias dos adipócitos⁵⁹.

Pozzuto L. et al. (2021) realizaram estudo retrospectivo que demonstrou que a mioestose foi relacionada a pior sobrevida global e sobrevida livre de doença em pacientes com neoplasia de colón em estágio inicial, porém não teve relação em relação a neoplasia de reto⁵⁶.

Contudo, em outras neoplasias, como câncer renal, em estágios iniciais o aumento da radiodensidade muscular demonstrou um aumento em sobrevida global. Porém, nos pacientes metastáticos tanto o aumento da radiodensidade quanto o maior índice de gordura visceral demonstraram uma melhor sobrevida global⁵⁹.

Embora os mecanismos precisos que ligam o músculo esquelético à sobrevivência após um diagnóstico de câncer não estejam estabelecidos, é provável que o músculo esquelético opere por meio de processos fisiológicos e metabólicos (por exemplo, inflamação), bem como comportamentais (por exemplo, atividade física)⁵⁵.

A resposta inflamatória sistêmica ao tumor acarreta em efeitos catabólicos no organismo do hospedeiro, culminando com a degradação muscular⁶⁰. A redução

da massa muscular por sua vez, pode ocasionar inflamação local no músculo, piorando a inflamação sistêmica⁶⁰. Esse ciclo inflamatório é capaz de impactar no prognóstico e resposta ao tratamento⁶⁰.

O músculo esquelético tem efeitos locais autócrinos e parácrinos e endócrinos, mas também secreta citocinas e outras miocinas (incluindo interleucina (IL)-6, IL-8, IL-15 e LIF) levando a efeitos sistêmicos. Portanto, o aumento da massa muscular pode diminuir o impacto da inflamação induzida pela obesidade, enquanto a caquexia pode levar à inflamação local e sistêmica. Uma hipótese é que as miocinas induzidas pelo exercício liberadas do músculo esquelético, como a IL-6, suprimem o crescimento do tumor, outra é que a perda de massa muscular pode atrapalhar as vias oxidativas, estimulando o crescimento do tumor. O músculo também é um alvo importante da captação de glicose mediada pela insulina e a baixa massa muscular pode estar associada à resistência à insulina⁵⁵.

A associação de aumento da radiodensidade muscular com melhor sobrevida global pode ser explicada pelo fato de que os músculos são compartimentos de armazenamento de energia e que podem ser usados durante períodos catabólicos, como durante a quimioterapia⁵⁹. Assim como a gordura visceral também pode ser um marcador de reservas fisiológicas⁵⁹.

Prova disso é que a diminuição da massa muscular tem sido associada a toxicidades do tratamento, reduções de dose e descontinuação precoce da quimioterapia, além de complicações cirúrgicas⁵⁵.

Em uma metanálise Schachar S.S. et al. demonstraram que o baixo índice de músculo esquelético ao diagnóstico está associado a pior sobrevida em tumores sólidos com aumento do risco de morte de 44%, aumento de 93% do risco de morte câncer específica e aumento de 16% de sobrevida livre de doença, porém não houve diferença em sobrevida livre de progressão⁶¹.

A mudança fenotípica de gordura branca para marrom, um fenômeno chamado de escurecimento da gordura branca, ocorre nos estágios iniciais da caquexia, antes da atrofia do músculo esquelético⁶². A caquexia associada ao câncer é uma síndrome debilitante caracterizada por inflamação sistêmica, perda de peso corporal, atrofia do tecido adiposo branco e do músculo esquelético⁶².

Dada a natureza complexa do CCR e a grandeza das potenciais interações que podem ocorrer entre os marcadores de adiposidade e microambiente tumoral, são

necessários mais trabalhos para entender o papel biológico da obesidade no risco e prognóstico do CCR⁴⁹.

3.5.3 Avaliação da composição corporal

A massa gorda pode ser estimada rapidamente e em muitas pessoas com o uso de métodos de baixo custo, como pinças de dobras cutâneas, circunferência abdominal ou IMC. No entanto, as avaliações são mais precisas com análise de bioimpedância e absorciometria de raios X de dupla energia, porém, cálculos muito precisos podem ser realizados por meio de tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM)²².

A tomografia é capaz de fornecer estimativas da massa muscular e do tecido adiposo, além de diferenciar o tecido adiposo visceral do subcutâneo e do intramuscular devido as diferentes faixas de radiodensidade de cada tecido^{63,64,65}.

Vários estudos usam como referência o corte transversal da terceira vértebra lombar^{63,65}. Mourtzakis M. et al. (2008) avaliaram 50 tomografias de pacientes com neoplasia e observaram uma relação linear entre a proporção de gordura subcutânea, visceral e muscular avaliada em L3 e a composição corporal destes pacientes⁶⁴.

Além disso, a TC é uma alternativa clinicamente acessível para os pacientes com neoplasia, visto que é solicitada de rotina durante o tratamento e não é necessário um custo adicional para ser realizada⁶⁴.

3.6 PRIMEIRA LINHA DE QUIMIOTERAPIA PALIATIVA CCR

Durante anos, o tratamento quimioterápico para o câncer colorretal avançado foi limitado ao fluorouracil (FU). Historicamente, o tratamento com bolus de FU levou a taxas de resposta modestas de 10-15% e uma sobrevida global mediana de aproximadamente 11 meses^{66,67}. Com o passar do tempo, houve a associação com o Leucovorin (LV) aumentando a taxa de resposta e sobrevida global mediana para 11,5 meses^{67,68,69}.

Na década de 1990, dois agentes adicionais, irinotecano e oxaliplatina, apresentaram atividade contra o câncer colorretal avançado^{67,68} com uma sobrevida global mediana de até 24 meses. A adição de terapia biológica direcionada com anti VEGF e anti EGFR (na doença RAS selvagem), melhorou ainda mais os resultados

dos pacientes, com melhora da sobrevida global mediana, chegando a mais de 30 meses^{3,5}.

3.6.1 FLOX (Fluorouracil, Leucovorin e Oxaliplatina)

A oxaliplatina é um composto de platina de terceira geração com atividade no câncer colorretal, como agente único apresenta discreta taxa de resposta (de 10 a 24%), porém nos estudos fase II, quando associado ao leucovorin e ao fluorouracil foram observados taxa de resposta de 20 a 50%⁷⁰.

Em 2000, Gramont A et al. (2000), realizou um estudo fase III com 425 pacientes, avaliando o papel da oxaliplatina associado ao leucovorin e fluorouracil infusional no câncer colorretal avançado, no qual foi observado um ganho de em sobrevida livre de progressão quando comparado com o FU/LV sem oxaliplatina com mediana de 9,0 meses vs 6,2 meses ($p=0,003$) e uma melhor taxa de resposta de 50,7% vs 22,4% ($p=0,0001$) demonstrando a eficácia desta medicação no contexto paliativo. No grupo da oxaliplatina os pacientes apresentaram mais toxicidade hematológica, diarreia e neurotoxicidade, porém isso não interferiu na qualidade de vida dos pacientes⁷¹.

Em 2004 e 2005, foram realizados estudos fase 2 associando a oxaliplatina com o fluorouracil e leucovorin em bolus, no qual foram observados taxa de resposta de 32 e 62% com sobrevida livre de progressão mediana de 7,0 e 7,6 meses e sobrevida global mediana de 16,1 e 17,4 meses, superior ao esquema com apenas fluorouracil e leucovorin^{72,73}.

Em 2012, Tveit K M et al. (2012), realizou estudo fase 3 que observou uma taxa de resposta de 49% para os pacientes que realizaram o FLOX em primeira linha paliativa com uma sobrevida livre de progressão mediana de 7,9 meses e uma mediana de sobrevida global de 20,4 meses demonstrando a eficácia do tratamento com oxaliplatina em primeira linha de quimioterapia paliativa no câncer colorretal avançado⁷⁴.

3.6.2 IFL (Irinotecano, Fluorouracil e Leucovorin)

O irinotecano é um inibidor da topoisomerase I com atividade antineoplásica no câncer colorretal sozinho ou em combinação com outras quimioterapias^{67, 75}.

Em 2000, Saltz et al. (2000), realizou um estudo fase 3 avaliando a associação do irinotecano ao leucovorin e fluorouracil em bolus (IFL) e o que ele demonstrou foi um aumento da sobrevida livre de progressão mediana de 4,3 meses para 7,0 meses ($p=0,004$) para a associação do irinotecano, uma taxa de resposta de 39% e uma sobrevida global mediana de 14,8 meses, superior ao uso do irinotecano isolado⁷⁵ sendo aprovado no mesmo ano pela Food and Drug Administration dos Estados Unidos esta combinação para a primeira linha de tratamento paliativo⁶⁷.

Neste estudo, foi observado 22,7% de diarreia grau 3 ou 4, mucosite em 2,2% grau 3 ou 4, sendo superior ao fluorouracil e leucovorin, porém a frequência de neutropenia grau 4 foi inferior ao tratamento com leucovorin e fluorouracil em bolus isolado. (24% vs 42,5%, respectivamente), além disso, as análises de qualidade de vida mostraram que não houve diferença com o acréscimo do irinotecano⁷⁵.

Comparativamente a esse estudo, em 2005, foi avaliado a segurança do irinotecano associado ao fluorouracil e leucovorin em bolus, apresentando neutropenia em 28% dos pacientes, seguido de diarreia em 21% dos pacientes e náuseas e vômitos em 12% dos pacientes, resultado semelhante ao estudo que levou a aprovação do irinotecano em primeira linha paliativa, sendo um tratamento bem tolerado⁷⁶.

No Japão, foi realizado um estudo fase I/II com esquema Saltz modificado (D1 e D8 a cada 21 dias) como primeira linha no câncer colorretal metastático para avaliar dose máxima tolerada de fluorouracil na população japonesa, mantendo dose fixa de irinotecano e leucovorin, sendo observado, que nesta população, não houve aumento da toxicidade limitante, sendo considerado seguro⁷⁷, contudo, este estudo não foi reproduzido na população ocidental.

3.6.2.1 IFL+BEVACIZUMABE (Irinotecano, Fluorouracil e Leucovorin associado ao Bevacizumabe)

O fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), uma glicoproteína importante na regulação da angiogênese fisiológica e patológica, é responsável por estimular a proliferação, migração e sobrevivência das células endoteliais. É também, uma das proteínas mais importantes expressa por células tumorais, portanto um alvo importante da terapia anticâncer^{78,79,80}.

O bevacizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado IgG anti-VEGF aprovado para o tratamento de CCR avançado, câncer avançado de pulmão de não

pequenas células, câncer de mama metastático e câncer renal avançado. Como agente único, foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA para o tratamento de segunda linha do glioblastoma multiforme avançado. Outros estudos também estão sendo conduzidos em outros tumores sólidos, avaliando o potencial benefício terapêutico do bevacizumabe na terapia combinada anticâncer^{78,80}.

A dose de administração do Bevacizumabe varia em combinação com a quimioterapia de 5 a 15mg/kg, sendo a dose máxima de 20mg/kg, a cada 2 a 3 semanas, na qual 25% dos pacientes sofrem toxicidade grau ≥ 3 , incluindo cefaleia, náuseas e vômitos^{78,79}.

O bevacizumabe atua ligando-se seletivamente ao VEGF circulante, inibindo assim a ligação do VEGF aos seus receptores de superfície celular. Esta inibição leva a uma redução do crescimento microvascular tumoral e, portanto, limita o suprimento do sangue aos tecidos tumorais. Esses efeitos também reduzem a pressão intersticial do tecido, aumentam a permeabilidade vascular, podem aumentar a distribuição de agentes quimioterápicos e favorecem a apoptose das células endoteliais tumorais⁷⁸.

Um estudo relatou que o bevacizumabe se liga a $>97\%$ do VEGF sérico. O VEGF sérico é predominantemente derivado de plaquetas, que demonstrou absorver o bevacizumabe. As plaquetas podem liberar bevacizumabe em locais de dano endotelial e, assim, entrega-lo aos locais de tumor angiogênico pró coagulatório em concentrações relativamente altas, visando o VEGF da célula tumoral^{78,81}. Essa descoberta implica que o VEGF não é apenas neutralizado pelo bevacizumabe dentro das plaquetas, mas também que as plaquetas podem atuar como um veículo. Nos locais de lesão ou ativação endotelial, as plaquetas podem liberar o bevacizumabe funcional⁸¹.

No entanto, o bloqueio do VEGF plaquetário parece desempenhar um papel importante no desenvolvimento de efeitos colaterais graves relacionados à terapia com bevacizumabe, incluindo: hipertensão, cicatrização prejudicada de feridas, sangramentos e perfurações gastrointestinais⁷⁸.

A eliminação do bevacizumabe está correlacionada como peso corporal, sexo, albumina sérica, fosfatase alcalina e aspartato aminotransferase. Em casos de peso corporal extremo, a depuração do bevacizumabe pode ser até 30% menor (peso corporal <49 kg) ou até 30% maior (peso corporal >114 kg) do que o valor médio. Além disso, a depuração do bevacizumabe é, em média, 26% maior nos homens do que

nas mulheres. Pacientes com albumina sérica baixa (<29g/l) tem, em média, uma taxa de depuração 29% maior, enquanto os pacientes com níveis elevados de fosfatase alcalina (>483UI/l) tem a taxa de depuração 23% maior. Pacientes com AST elevado tem taxas de depuração 10% menor. A depuração do bevacizumabe também depende da carga tumoral. Pacientes com carga tumoral mais elevada tem taxa de eliminação mais alta do que em pacientes com carga tumoral abaixo da mediana. As implicações potenciais da variabilidade na eliminação para atividade e segurança são mal compreendidas^{78,79}.

Estudos demográficos indicam que os ajustes de dose não são necessários para diferenças de idade ou sexo. Nenhum estudo foi realizado para explorar a farmacocinética do bevacizumabe em pacientes com disfunção renal ou hepática⁷⁸.

Efeitos colaterais comuns são hipertensão, proteinúria assintomática, eventos tromboembólicos, perfuração gastrointestinal e complicações na cicatrização de feridas. Uma redução da fração de ejeção também foi sugerida como um efeito colateral com o uso prolongado de bevacizumabe, porém não se pode excluir que isso também possa ter sido causado pela quimioterapia^{78,81}.

Os mecanismos de resistência à terapia antiangiogênica incluem a existência ou o desenvolvimento de vias angiogênicas alternativas. A resistência aos medicamentos anti-VEGF também podem ocorrer pelo aumento dos níveis do fator de crescimento ou dos VEGFRs, o que pode levar a toxicidades específicas relacionadas ao inibidor da angiogênese. Os níveis maiores de receptores podem levar a mais problemas quando o medicamento é descontinuado com um crescimento mais rápido da vasculatura tumoral. Assim a combinação com quimioterapia pode auxiliar na prevenção de resistência aos medicamentos anti VEGF⁷⁸.

No ano de 2004, Hurwitz H. et al, avaliou o acréscimo de Bevacizumabe ao tratamento padrão com IFL no câncer colorretal metastático e foi observado uma redução de risco de morte de 34% no grupo que recebeu IFL+ bevacizumabe, com uma sobrevida global mediana de 20,3 meses, e uma redução do risco de progressão de 46%, com uma sobrevida livre de progressão mediana de 10,6 meses, recebendo a aprovação desta droga pela FDA⁸⁰.

A incidência de qualquer evento adverso de grau 3 ou 4 foi aproximadamente 10% mais prevalente no grupo do IFL+Bevacizumabe do que entre os pacientes que receberam IFL+placebo, sendo o evento mais comum no grupo do bevacizumabe a hipertensão (11% no IFL+Beva vs 2% no IFL), além de pequenos

aumentos em a incidência de diarreia de grau 4 e leucopenia. No entanto, não houve diferença significativa na incidência de eventos adversos que levaram à hospitalização ou à descontinuação do tratamento⁸⁰.

Com o avanço do tratamento oncológico, houve o surgimento de terapia com anticorpo monoclonal anti receptor de fator de crescimento epidérmico (anti-EGFR) associado a quimioterapia. Em 2020, foi realizado uma metanálise com ensaios de fase III como o CALGB / SWOG 80405 e FIRE - 3, diretrizes de tratamento em primeira linha para câncer colorretal avançado com RAS / BRAF do tipo selvagem com a finalidade de comparar o tratamento com dupla de quimioterapia a base de fluorouracil associado ao Bevacizumabe ou a um anti-EGFR (cetuximabe ou panitumumabe), sendo observado uma sobrevida global mediana de 30,5 meses para os pacientes que fizeram o bevacizumabe, semelhante ao grupo do anti EGFR($p=0,299$), demonstrando que é uma terapia eficaz em primeira linha do tratamento paliativo⁸².

3.6.3 XELOX (Capecitabina e Oxalilatina)

Em 2001, Cutsem EV et al., realizou um estudo fase III comparando a capecitabina, uma fluoroprimidina oral, com fluorouracil e leucovorin, sendo observado taxa de resposta, sobrevida global e sobrevida livre de progressão semelhantes, porém com perfil de toxicidades diferentes. No grupo da capecitabina houve menor incidência de estomatite, alopecia e neutropenia, porém maior incidência de síndrome mão pé e hiperbilirrubinemia^{83,84}.

Em 2004, Cassidy J et al., realizou um estudo fase II avaliando a eficácia do XELOX em primeira linha de quimioterapia paliativa e foi observado taxa de resposta de 55%, sobrevida livre de progressão mediana de 7,7 meses e sobrevida global mediana de 24 meses, apresentando apenas 7% de mielossupressão⁸⁵.

Em 2008, Rothenberg ML et al., realizou estudo fase III comparando quimioterapia com XELOX com FOLFOX 4 em segunda linha paliativa, sendo observado a não inferioridade do XELOX em relação ao FOLFOX em relação a taxa de resposta, sobrevida global e sobrevida livre de progressão, porém com perfil de toxicidade diferentes. No grupo do FOLFOX houve mais neutropenia, enquanto no grupo do XELOX apresentou mais diarreia e síndrome mão-pé⁸³.

No mesmo ano, Cassidy J et al. (2008), também realizou um estudo fase III, avaliando a não inferioridade de XELOX, porém em primeira linha de quimioterapia

paliativa em relação ao FOLFOX. Apresentou uma sobrevida livre de progressão mediana de 8 meses com sobrevida global mediana de 19,8 meses, semelhante ao do grupo que realizou o FOLFOX⁸⁶, demonstrando que o XELOX é eficaz em primeira linha de quimioterapia paliativa.

Neste estudo iremos avaliar a influência prognóstica da composição corporal (índice de adiposidade e radiodensidade do tecido adiposo) em pacientes com CCR que realizaram tratamento com quimioterapia em primeira linha com IFL+Bevacizumabe ou XELOX no Hospital das Clínicas da UNICAMP de janeiro de 2000 a dezembro de 2016.

4. METODOLOGIA

4.1 LOCAL DE REALIZAÇÃO

A pesquisa foi realizada no Centro de Alta Complexidade em Oncologia (CACON) de Campinas e Região que se localiza no Hospital de Clínicas (HC) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).

4.2 TIPO DE ESTUDO

Estudo retrospectivo, analítico e de fonte secundária mediante a análise de prontuários de pacientes atendidos de janeiro de 2010 a dezembro de 2018 no Hospital das Clínicas da UNICAMP.

4.3 POPULAÇÃO DO ESTUDO

A população de referência é constituída por pacientes com diagnóstico de CCR metastático que realizaram quimioterapia paliativa no Hospital das Clínicas da UNICAMP no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2018. Os dados foram coletados a partir dos prontuários dos pacientes e colocados no programa REDCAP para avaliação dos dados.

4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Diagnóstico anatomopatológico de Carcinoma de cólon ou reto confirmado por biópsia;
- Paciente com câncer colorretal avançado, que realizaram quimioterapia paliativa (ou por serem metastáticos ou irresssecáveis) em primeira linha com oxaliplatina ou irinotecano.
- Pacientes com mais de 18 anos;
- Pacientes que foram atendidos no Hospital das Clínicas da UNICAMP no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2018.
- Pacientes que realizaram tomografias computadorizadas 2 meses antes ou depois do início da primeira linha de quimioterapia paliativa.

4.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Não ter prontuário acessível para revisão para coleta de dados;
- Ausência de dados completos sobre o tratamento quimioterápico;
- Pacientes com menos de 18 anos;

- Pacientes sem diagnóstico anatomopatológico de carcinoma colorretal no prontuário.

-Paciente sem tomografias 2 meses antes ou depois do início da quimioterapia paliativa

4.6 VARIÁVEIS ANALISADAS

As seguintes variáveis clínicas e epidemiológicas serão acessadas através de pesquisa dos registros clínicos em prontuário médico:

- Idade ao diagnóstico;
- Gênero;
- Hábitos de Vida: tabagismo e/ou etilismo;
- Presença de comorbidades: dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus (DM);
- Peso em quilogramas;
- Altura em metros;
- IMC;
- Perda ponderal em quanto tempo (em meses);
- Uso de medicações concomitantes;
- Data do diagnóstico histológico;
- Topografia do tumor primário: ceco, cólon ascendente, cólon transverso, cólon descendente, cólon sigmoide, reto alto, reto médio ou reto baixo;
- Estadiamento clínico ou patológico de acordo com o American Joint Committee on Cancer (AJCC);
- Grau de diferenciação tumoral: bem diferenciado, moderadamente diferenciado e pouco diferenciado, conforme definido em biópsia
- Tipo histológico: adenocarcinoma, mucinoso, medular, > 50% anel de sinete, adenoescamoso, indiferenciado, escamoso;
- Presença de mutação em KRAS (Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog) ou NRAS (Neuroblastoma RAS Viral Oncogene Homolog);
- Se realizado cirurgia do tumor primário, data e características cirúrgico-patológicas: cirurgia de urgência, invasão angiolinfática, invasão perineural, margens livres microscopicamente (R0), número de linfonodos ressecados e comprometidos;

- Se foi realizado quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante, data de início e término, número de ciclos e qual o regime utilizado: 5-fluorouracil (5FU) neoadjuvante, capecitabina, XELOX, FOLFOX, FLOX, Roswell-Park, Mayo ou outro;

- Toxicidades grau 3 ou 4 de acordo com Common Terminology Criteria for Adverse Events versão 4.03 (NCI CTCAE): diarreia, êmese, mucosite, anemia, neutropenia, plaquetopenia, pancitopenia, neurotoxicidade, hipertensão, rash acneiforme, fístula, eventos tromboembólicos (US DEPARTMENT OF HEALTH HUMAN SERVICES, 2009);

- Motivo do término: planejado, perda de condições clínicas, toxicidade, progressão de doença ou abandono;

- Se foi realizado radioterapia;

- Se houve recidiva de doença: localização da recidiva, data da recidiva, valor do CEA na recidiva;

- Avaliação de características das 4 primeiras linhas paliativas de quimioterapia utilizadas, quando aplicável: peso do paciente ao iniciar a linha, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) do paciente ao iniciar a linha, esquema de quimioterapia utilizado, se houve aplicação de esquema OPTIMOX (pausa planejada em oxaliplatina no curso do tratamento), resposta ao tratamento, pelos critérios de RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) (resposta completa, resposta parcial, doença estável ou progressão de doença e, em caso de resposta, a porcentagem calculada), duração do tratamento; toxicidades de todos os graus de acordo com o CTCAE v4.03, se benefício máximo do tratamento foi alcançado, motivo do término do tratamento, se elevação de CEA durante a linha utilizada, seus valores e data de elevação e se progressão de doença e data;

- Ressecção de metástases: sítio da metastasectomia, data da cirurgia, se margens negativas (R0), se realizou e qual o regime de quimioterapia de consolidação;

- Presença de segundo tumor primário de cólon ou reto;

- Se houve óbito: data do óbito, se a causa do óbito foi oncológica;

- Se história de polipose adenomatosa familiar (PAF);

- Data da última consulta ambulatorial realizada na oncologia do HC – UNICAMP

- Índice e radiodensidade de gordura visceral, subcutânea e musculatura.

4.7 PROCEDIMENTOS

Os dados do estudo serão coletados a partir de prontuários dos pacientes incluídos na amostra. As variáveis que foram registradas em formulário específico por meio da ferramenta eletrônica de coleta de dados – RedCap (HARRIS et al., 2009), oferecida pela Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP.

4.8 DESFECHOS

Para avaliação dos desfechos, foi considerada a última data do seguimento registrada em prontuário ou a data do óbito dos pacientes.

O desfecho avaliado foi a sobrevida global, caracterizada pelo tempo entre diagnóstico da doença e óbito por qualquer causa de acordo com a composição corporal (índice e radiodensidade de gordura visceral, gordura subcutânea e musculatura)

4.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk para avaliação da normalidade. As variáveis relacionadas a composição corporal foram categorizadas em tercis e as contínuas foram apresentadas como mediana e intervalo interquartil. O teste T de Student foi utilizado para as distribuições paramétricas e o Mann-Whitney as não paramétricas. O teste de Qui Quadrado foi utilizado para as variáveis categóricas. Para avaliar a correlação de gordura subcutânea, radiodensidade de gordura subcutânea, visceral e muscular foi utilizado a regressão linear.

O método de Kaplan–Meier será utilizado para comparar a sobrevida entre os grupos e o teste de log-rank para definir se existem diferenças significativas entre as curvas.

A análise multivariada foi realizada pela regressão de COX:

-Modelo A: ajustado para idade

-Modelo B: ajustado para idade, IMC, tabagismo, etilismo, número de metástases, tratamento prévio e uso de Bevacizumabe

-Modelo C: Modelo B, muscularidade e SMD

A sobrevida global (SG) foi calculada a partir da data do diagnóstico a 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®).

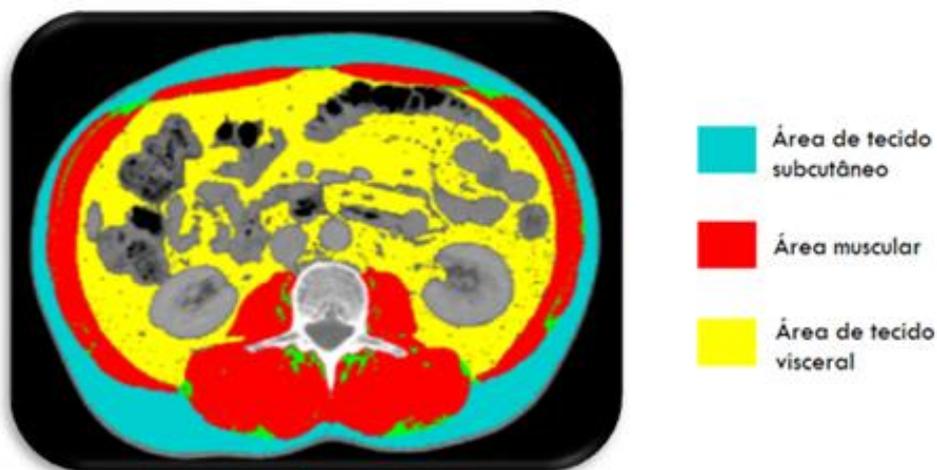
4.10 AVALIAÇÃO DA COMPOSIÇÃO CORPORAL

A avaliação corporal foi através das imagens de tomografia obtidas retrospectivamente no sistema de imagens médicas da UNICAMP, Arya, Tanto a coleta quanto a avaliação das imagens foram realizadas por um único avaliador, treinado e cego para os desfechos do estudo. 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 (cm²) 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, mensurada pelos limiares de unidades de Hounsfield (HU), conforme critérios estabelecidos pela literatura:

- Músculo (-29 a 150 HU);
- Tecido adiposo visceral (-150 a -50 HU);
- Tecido adiposo subcutâneo (-190 a -30 HU);
- Tecido adiposo intramuscular (-190 a -30 HU).

Figura 3 - Imagem representativa da análise de composição corporal a partir da TC.



Fonte: Elaborado pelo autor.

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

- Índice de músculo esquelético (IME): $\text{área músculo esquelético (cm}^2\text{)} \div \text{altura}^2 \text{ (m}^2\text{)}$;

- Índice de gordura visceral (VATI): área de gordura visceral (cm²) ÷ altura² (m²);

- Índice de gordura subcutânea (SATI): área de gordura subcutânea (cm²) ÷ altura² (m²)

A infiltração de gordura na área muscular foi caracterizada a partir da atenuação muscular média (SMD). Os pontos de corte para a classificação de sarcopenia, obesidade visceral e mioesteatose foi determinado 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	VATI > 80,1cm ²	> 163,8cm ²
Mioesteatose	SMD < 41HU se IMC ≤24,9Kg/m ² ou SMD < 33HU se IMC ≥ 25Kg/m ²	

Legenda: IME: índice de músculo esquelético /SATI: Índice de gordura visceral / IMC: índice de massa corporal / SMD: atenuação muscular média.

Fonte: Elaborada pelo autor.

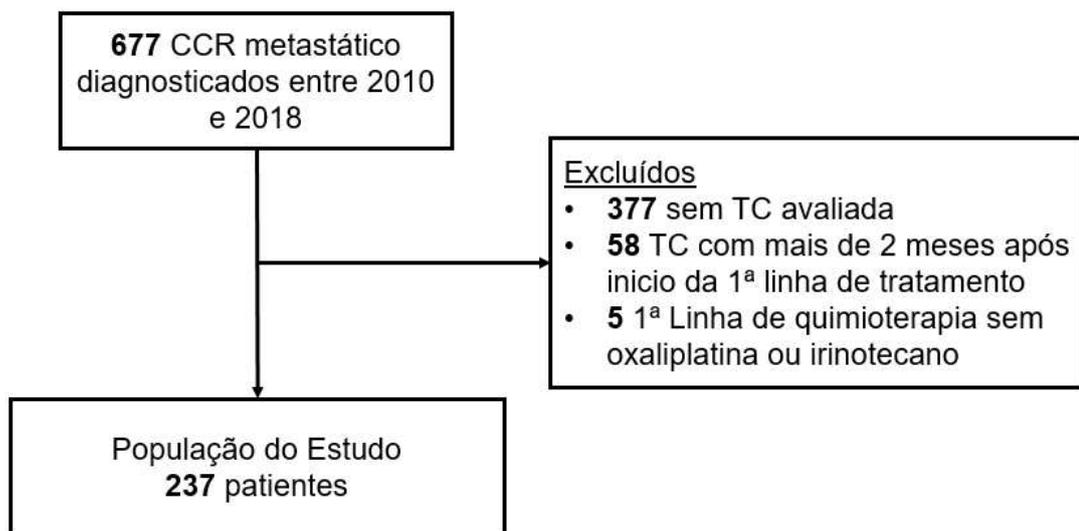
4.11 ASPECTOS ÉTICOS

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UNICAMP (CAAE 22438319.9.0000.5404), de acordo com a Resolução CNS n.º 466/12 (ANEXO1). Sendo mantido o anonimato dos participantes de maneira que todos os preceitos éticos estabelecidos foram respeitados.

5 RESULTADOS

Foram selecionados 666 pacientes com CCR metastático que receberam quimioterapia paliativa entre 2010 e 2018, 377 foram excluídos por não apresentarem TC disponíveis, 58 apresentavam TC mais de 2 meses após início da primeira quimioterapia e 5 não realizaram quimioterapia em primeira linha com oxaliplatina ou irinotecano. Portanto, foram avaliados 237 pacientes neste estudo. (Figura 4)

Figura 4 - Fluxograma da seleção de pacientes com CCR metastático que realizaram quimioterapia paliativa em primeira linha com irinotecano ou oxaliplatina.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Dos 237 pacientes 131(55,3%) eram do sexo masculino e 106 (44,7%) do feminino. Em relação a idade 35,4% (84) tinham menos de 55 anos, 42,6% tinham de 55 a 70 anos e apenas 22% mais de 70 anos. A maioria (94%) tinham ECOG 0 ou 1 e 79,3% (188) tinham comorbidades associada. (Tabela 2)

Em relação ao IMC, 9,7% (23) tinham baixo peso (IMC <18,5 kg/m²), destes, 26,9% tinham SATI baixo, 2,5% SATI intermediário e nenhum tinha alto SATI, 51,9% (123) eram eutróficos (IMC 18,5 – 24,9 kg/m²), sendo 68% baixo SATI, 64,5% SATI intermediário e 23,8% SATI alto, 26,6%(63) tinham sobrepeso (IMC 25-29,9 kg/m²), sendo 3,8 com baixo SATI, 31,6% SATI intermediário e 43,7% SATI alto e 11,8%(28) eram obesos (IMC ≥30 kg/m²), sendo 1,3% com SATI baixo, 1,3% SATI intermediário e 32,5% SATI alto (p<0,001). (Tabela 2)

Quanto a perda de peso, 19,5% (45) perderam <5%, 22,5% perderam de 5 a 10% do peso e a maioria, 58%(134), perderam mais de 10% ao diagnóstico. (Tabela 2)

Em relação ao hábito de vida, 48,3%(114) eram tabagistas e 33,1%(77) eram etilistas. (Tabela 2)

Quanto as características da neoplasia, 69,3% (156) apresentavam tumores em cólon esquerdo e 30,7% (69) em cólon direito. 59,3%(140) 1 sitio de metástase, 37,7% (89) 2 ou mais sítios de metástases e 3%(7) recidiva local. 43%(102) tinham recebido terapia neoadjuvante/adjuvante previamente, sendo 48,9%(116) com bevacizumabe, 29,1% (69) oxaliplatina e 70,9% (168) Irinotecano. (Tabela 2)

Tabela 2 - Características da população de acordo com tecido adiposo subcutâneo em paciente com CCR avançado em primeira linha de quimioterapia.

Características	Índice de Tecido Adiposo Subcutâneo (SATI)				Valor p
	Todos Pacientes n=237	Tercil Baixo, n=78 Feminino: 0.8–48.4 Masculino: 0.0–25.1	Tercil Médio, n=79 Feminino: 48.8–78.3 Masculino: 25.3–46.7	Tercil alto, n=79 Feminino: 78.9–264.7 Masculino: 46.8–127.7	
Idade, Nº (%)					
<55	84 (35.4)	23 (29.5)	27 (34.2)	34 (42.5)	0.141 ^a
55-70	101 (42.6)	31 (39.7)	38 (48.1)	32 (40.0)	
>70	52 (22.0)	24 (30.8)	14 (17.7)	14 (17.5)	
Sexo, Nº (%)					
Masculino	131 (55.3)	43 (55.1)	44 (55.7)	44 (55.0)	0.996 ^a
Feminino	106 (44.7)	35 (44.9)	35 (44.3)	36 (45.0)	
IMC, Nº (%)					
<18.5	23 (9.7)	21 (26.9)	2 (2.5)	0 (0)	<0.001 ^b
18.5-24.9	123 (51.9)	53 (68.0)	51 (64.5)	19 (23.8)	
25-29.9	63 (26.6)	3 (3.8)	25 (31.6)	35 (43.7)	
>30	28 (11.8)	1 (1.3)	1 (1.3)	26 (32.5)	
Perda de Peso, Nº (%)					
<5%	45 (19.5)	8 (10.4)	14 (17.9)	23 (30.3)	0.778 ^a
5-10%	52 (22.5)	18 (23.4)	19 (24.4)	15 (19.7)	
>10%	134 (58.0)	51 (66.2)	45 (57.7)	38 (50.0)	
Tabagismo, Nº (%)	114 (48.3)	41 (52.6)	36 (45.6)	37 (46.8)	0.647 ^a
Etilismo, Nº (%)	77 (33.1)	23 (29.9)	25 (32.1)	29 (37.2)	0.610 ^a
Topografia, Nº (%)					
Esquerdo	156 (69.3)	55 (71.4)	54 (73.0)	47 (63.5)	0.407 ^a
Direito	69 (30.7)	22 (28.6)	20 (27.0)	27 (36.5)	
ECOG, Nº (%)					
0	139 (59.4)	35 (46.1)	53 (67.9)	51 (63.7)	0.063 ^b
I	81 (34.6)	35 (46.1)	22 (28.2)	24 (30.0)	
II	14 (6.0)	6 (7.8)	3 (3.9)	5 (6.3)	
Metástases, Nº (%)					
1	140 (59.3)	44 (57.1)	53 (67.1)	43 (53.7)	0.185 ^b
2 ou mais	89 (37.7)	32 (41.6)	25 (31.6)	32 (40)	
Recidiva Local	7 (3.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	5 (6.3)	
Tratamento neoadjuvante ou adjuvante prévio, Nº(%)	102 (43.0)	23 (29.5)	32 (40.5)	47 (58.8)	0.001 ^a
1 ou mais comorbidades, Nº (%)	188 (79.3)	65 (83.3)	64 (81.0)	59 (73.8)	0.299 ^a
Regime contendo Bevacizumabe, Nº (%)	116 (48.9)	33 (42.3)	37 (46.8)	46 (57.5)	0.145 ^a
Quimioterapia, Nº (%)					
Oxaliplatina	69 (29.1)	26 (33.3)	26 (32.9)	17 (21.3)	0.163 ^a
Irinotecano	168 (70.9)	52 (66.7)	53 (67.1)	63 (78.8)	

Abreviações: IMC: Índice de Massa Corpórea; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group performance scale; ^aTeste Qui Quadrado; ^bTeste Exato de Fisher

Fonte: Elaborado pelo Autor.

Quando os parâmetros de composição foram ajustados para a idade (Modelo A), observou que o SATI elevado teve uma redução do risco de morte de 56%

(HR=0,44, IC=0,31-0,65; $p<0,001$) e VATI elevado uma redução do risco de morte de 35% (HR=0,35, IC=0,45-0,94; $P=0,044$). No entanto, o SATR elevado e VATR elevado foram associados a uma menor sobrevida (HR=2,17, IC=1,5-3,15, $p<0,001$ e HR=1,71, IC 1,17-2,48, $p=0,008$, respectivamente). (Tabela 3). Em relação a musculatura, a baixa musculatura e baixa SMD foram associados a uma maior mortalidade (HR=1,79, IC=1,31-2,42; $P<0,001$ e HR=1,57, IC= 1,09-2,26, $p<0,016$, respectivamente) (Tabela 3)

Quando realizado a análise multivariada (Modelo B), ajustado para idade, IMC, tabagismo, etilismo, número de metástases, tratamento prévio e uso de bevacizumabe, o SATI elevado manteve melhor prognóstico quando comparados com menor adiposidade subcutânea (HR=0,52, IC=0,30-0,88, $p=0,019$)(Tabela 2). Contudo, o VATI elevado não teve diferença quando realizado a análise multivariada (HR=0,79, IC=0,49-1,27, $p=0,121$). (Tabela 3)

Em relação ao SATR elevado e VATR elevado, mantiveram pior prognóstico na análise multivariada (Modelo B) (HR=1,83, IC=1,18-2,83, $p=0,019$ e HR=1,84, IC=1,16-2,92, $p=0,02$, respectivamente) (Tabela 3)

Entretanto, quando avaliado a musculatura, não houve diferença entre a baixa musculatura e baixa SMD na análise multivariada (Modelo B) ($p=0,109$ e $0,226$, respectivamente) (Tabela 3)

Realizamos uma terceira análise ajustando as multivariáveis e a musculatura (Modelo C) e observamos dados semelhantes com uma redução do risco de morte no grupo do SATI elevado de 49% (HR=0,51, IC=0,2-0,88, $p=0,025$), sem diferença no grupo do VATI elevado (HR=0,81, IC=0,5-1,31, $p=0,081$) e um aumento do risco de morte nos pacientes com SATR e VATR elevados (HR=1,85, IC=1,19-2,86, $p=0,021$ e HR=1,8, IC=1,12-2,89, $p=0,030$, respectivamente). (Tabela 3).

Tabela 3 - Análise Multivariada da Adiposidade visceral e subcutânea e musculatura dos pacientes com CCR avançado.

Características	Pacientes	Nº de eventos	Median SG (meses)	Modelo A ^a		Modelo B ^b		Modelo C ^c	
				HR (IC 95%)	p	HR (IC 95%)	p	HR (IC 95%)	p
SATI									
Baixo (tercil 1)	78	70	16.5	1 [Referência]	<0.001	1 [Referência]	0.019	1 [Referência]	0.025
Médio (tercil 2)	79	56	27.1	0.54 (0.38–0.79)		0.60 (0.40–0.90)		0.62 (0.41–0.94)	
Alto (tercil 3)	80	53	27.0	0.44 (0.31–0.65)		0.52 (0.30–0.88)		0.51 (0.29–0.88)	
SATR									
Baixo (tercil 1)	78	58	25.8	1 [Referência]	<0.001	1 [Referência]	0.019	1 [Referência]	0.021
Médio (tercil 2)	79	54	31.5	1.01 (0.69–1.47)		1.17 (0.78–1.75)		1.27 (0.83–1.93)	
Alto (tercil 3)	80	67	14.8	2.17 (1.50–3.15)		1.83 (1.18–2.83)		1.85 (1.19–2.86)	
VATI									
Baixo (tercil 1)	78	66	18.8	1 [Referência]	0.044	1 [Referência]	0.121	1 [Referência]	0.081
Médio (tercil 2)	79	61	26.0	0.71 (0.50–1.01)		0.66 (0.44–0.98)		0.63 (0.42–0.95)	
Alto (tercil 3)	80	52	25.1	0.65 (0.45–0.94)		0.79 (0.49–1.27)		0.81 (0.50–1.31)	
VATR									
Baixo (tercil 1)	78	48	27.8	1 [Referência]	0.008	1 [Referência]	0.020	1 [Referência]	0.030
Médio (tercil 2)	79	64	19.2	1.68 (1.15–2.45)		1.68 (1.10–2.57)		1.67 (1.09–2.58)	
Alto (tercil 3)	80	65	19.6	1.71(1.17–2.48)		1.84 (1.16–2.92)		1.80 (1.12–2.89)	
Musculatura									
Normal	154	107	26.6	1 [Referência]	<0.001	1 [Referência]	0.109	NA	
Baixa	82	71	16.0	1.79 (1.31–2.42)		1.33 (0.94–1.89)		NA	
SMD									
Normal	64	41	27.2	1 [Referência]	0.016	1 [Referência]	0.226	NA	
Baixa	173	138	18.4	1.57 (1.09–2.26)		1.29(0.86–1.93)		NA	

Abreviações: IC: Intervalo de Confiança; SG: Sobrevida Global, SAT: Tecido Adiposo Subcutâneo; SATI: Índice de Tecido Adiposo Subcutâneo; SATR: Radiodensidade de Tecido Adiposo Subcutâneo; SMD: Radiodensidade de Músculo Esquelético; VAT: Tecido Adiposo Visceral; VATI: Índice de Tecido Adiposo Visceral; VATR: Radiodensidade de Tecido Adiposo Visceral.

^aModelo A: ajuste pela idade

^bModelo B: ajuste pela idade, IMC, tabagismo, etilismo, número de metástase, tratamento principal e uso tratamento com bevacizumabe

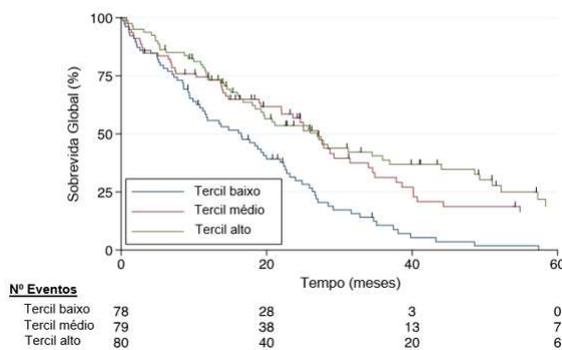
^cModelo C: ajuste com as mesmas variáveis do Modelo B associado a musculatura e radiodensidade da musculatura.

Fonte: Elaborado pelo autor.

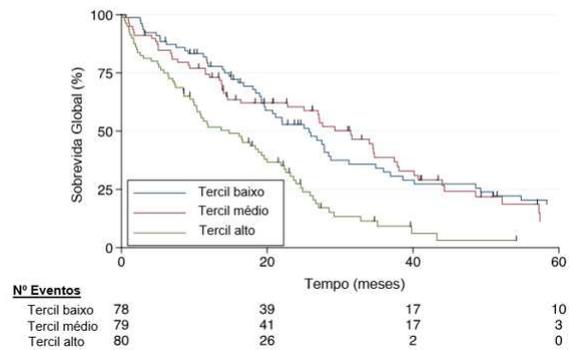
Consistentemente, as curvas de Kaplan-Meier demonstram que SATI baixo e SATR alto estão associados a um pior prognóstico em pacientes com CCR metastático (Figura 5). Contudo, o VATR baixo foi associado a um efeito protetor e o VATI não apresentou nenhuma associação com sobrevida global (Figura 6)

Figura 5 - Associação da adiposidade subcutânea com a SG em pacientes com CCR avançado.

A. Índice do Tecido Adiposo subcutâneo



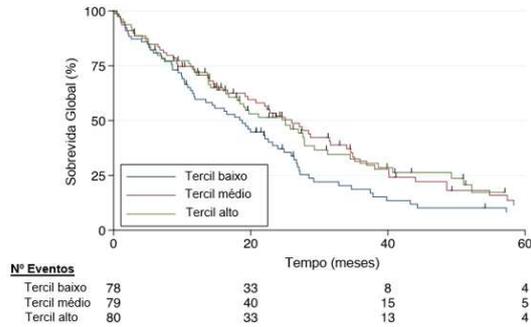
B. Radiodensidade do Tecido Adiposo subcutâneo



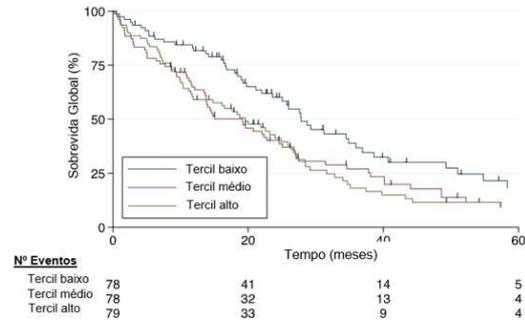
Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 6 - Associação da adiposidade visceral com a SG em pacientes com CCR avançado.

A. Índice do Tecido Adiposo Visceral



B. Radiodensidade do Tecido Adiposo Visceral



Fonte: Elaborado pelo autor.

E quando avaliamos a distribuição das variáveis de acordo com a composição corporal, observamos que quanto maior SATR e VATR menor a gordura visceral e subcutânea, quanto maior a musculatura, menor SATR e VATR e quanto menor SMD, menor SATR e VATR (Tabela 4).

Tabela 4. Distribuição das variáveis de composição corporal

Características	SAT	SATI	SATR	VAT	VATI	VATR	Músculo	SMI	SMD
Gerai, mediana	126.6 (67.5 a 193.4)	46.4 (25.0 a 74.0)	-98.1 (-104.8 a -88.0)	83.6 (44.5 a 131.6)	32.0 (17.6 a 50.4)	-90.0 (-97.2 a -82.9)	124.6 (102.5a 149.1)	46.5 (41.1 a 54.1)	32.3 (27.1 a 38.8)
SATI, mediana (IQR)									
Baixo (tercil 1)	53.4 (32.2 a 71.2)	20.2 (11.6 a 24.3)	-83.0 (-91.6 a -64.9)	37.7 (17.4 a 59.9)	14.6 (6.0 a 23.9)	-78.9 (-87.1 a -73.2)	112.7 (93.6 a 130.9)	41.4 (37.0 a 46.)	34.1 (29.4 a 38.6)
Médio (tercil 2)	129.3 (101.1a 145.1)	45.5 (35.5 a 59.1)	-101.4 (-105.5 a -92.6)	89.7 (65.5 a 131.6)	37.2 (25.8 a 50.4)	-91.0 (-96.9 a -86.3)	126.9 (104.9a 147.0)	47.9 (42.3 a 52.5)	32.3 (27.8 a 41.1)
Alto (tercil 3)	234. (164.7 a 280.4)	87.7 (60.0 a 113.0)	-104.5 (-108.6 a -99.8)	124.5 (92.8 a 185.5)	47.8 (34.8 a 70.6)	-97.4 (-100.4 a -91.2)	136.0 (110.8a 160.6)	51.9 (44.4 a 59.1)	30.5 (23.1 a 38.2)
SATR, mediana (IQR)									
Baixo (tercil 1)	186.9 (132.3a 251.6)	68.3(48.6 a 98.0)	-107.6 (-111.0 a -104.7)	118.6 (82.1 a 190.4)	43.0 (30.2 a 68.9)	-97.5 (-101.2 a -92.2)	127.1 (104.3a 156.2)	48.3 (42.0 a 55.3)	29.4 (24.3 a 36.9)
Médio (tercil 2)	138.5 (88.4 a 200.2)	50.5 (33.8 a 76.1)	-98.2 (-101.0 a -93.6)	89.8 (56.8 a 131.6)	35.5 (24.5 a 53.5)	-91.0 (-95.0 a -86.3)	132.6 (110.9a 152.8)	49.9 (43.5 a 57.5)	36.1 (29.7 a 40.6)
Alto (tercil 3)	55.7 (32.6 a 88.4)	21.1 (11.6 a 34.4)	-81.3 (-88.2 a -64.9)	37.7 (17.9 a 74.8)	14.6 (6.2 a 28.8)	-78.7 (-86.6 a -72.0)	113.0 (95.2 a 132.3)	42.5 (37.7 a 48.8)	34.0 (28.7 a 38.6)
VATI, mediana (IQR)									
Baixo (tercil 1)	56.4 (32.2 a 104.7)	21.0 (11.6 a 39.0)	-83.2 (-93.9 a -67.2)	30.1 (17.4 a 44.1)	11.2 (6.0 a 17.6)	-78.5 (-83.5 a -71.6)	117.7 (95.9 a 133.4)	42.9 (36.2 a 49.1)	35.9 (30.9 a 41.8)
Médio (tercil 2)	130.3 (84.8 a 195.2)	48.8 (32.2 a 72.7)	-100.3 (-105.7 a -92.6)	82.5 (73.4 a 97.1)	31.6 (27.6 a 37.5)	-90.8 (-94.5 a -87.4)	124.6 (104.3a 150.3)	46.5 (41.6 a 52.5)	32.1 (26.6 a 38.8)
Alto (tercil 3)	188.0 (129.8a 240.5)	70.8 (47.1 a 98.1)	-102.6 (-107.3 a -98.1)	164.7(131.1a 225.8)	64.2 (50.2 a 86.2)	-98.2 (-101.4 a -93.9)	130.3 (108.3a 157.6)	50.4(43.6 a 58.6)	30.5 (23.6 a 36.5)
VATR, mediana (IQR)									
Baixo (tercil 1)	202.6 (133.3a 251.6)	73.5 (48.6 a 103.6)	-105.3 (-110.0 a -101.5)	145.2(112.0a 219.7)	55.7 (40.9 a 84.1)	-99.2 (-102.1 a -97.2)	129.2 (110.9a 158.0)	49.1 (43.7 a 55.6)	30.4 (23.7 a 36.5)
Médio (tercil 2)	130.1 (84.8 a 181.5)	47.2 (33.5 a 70.9)	-97.6 (-103.3 a -91.1)	85.0 (69.1 a 115.2)	34.6 (26.5 a 45.0)	-90.0 (-92.1 a -88.1)	126.8 (103.5a 150.3)	46.9 (41.6 a 55.9)	31.7 (27.0 a 40.0)
Alto (tercil 3)	57.5 (32.2 a 91.5)	21.8 (11.6 a 36.3)	-81.8 (-92.7 a -64.9)	33.9 (17.4 a 52.6)	11.9 (6.0 a 19.6)	-78.3 (-83.1 a -72.0)	117.4 (95.2 a 136.9)	42.8 (37.3 a 49.3)	34.9 (30.9 a 40.5)
Musculatura, mediana (IQR)									
Baixa	90.6(44.0 a 143.9)	35.5 (15.9 a 57.6)	-93.9 (-104.4 a -77.9)	65.2 (19.7 a 115.3)	23.9 (7.7 a 42.5)	-86.6 (-93.0 a -76.1)	99.3 (87.3 a 123.3)	39.0 (35.7 a 41.2)	31.3 (23.8 a 37.3)
Alta	134.5 (86.6 a 212.8)	52.0 (32.6 a 78.0)	-98.6 (-105.3 a -91.0)	96.4 (56.4 a 151.3)	37.2 (21.5 a 56.1)	-91.9 (-98.0 a -86.3)	132.8 (112.6a 159.3)	50.3 (45.7 a 57.5)	34.5 (28.2 a 39.54)
SMD, mediana (IQR)									
Baixa	122.7 (63.3 a 188.7)	45.0 (23.1 a 70.9)	-98.2 (-105.3 a -86.3)	84.1 (44.7 a 131.5)	32.2 (17.6 a 49.5)	-90.3 (-97.2 a -82.0)	117.9 (97.7 a 140.5)	44.9 (39.6 a 50.5)	30.4 (24.2 a 34.0)
Alta	135.8 (90.4 a 204.7)	52.7 (34.9 a 76.7)	-97.9 (-104.5 a -89.5)	81.6 (44.3 a 148.7)	30.2 (17.6 a 53.2)	-89.6 (-97.2 a -84.2)	144.8 (119.3a 161.9)	52.4 (45.7 a 59.0)	42.32 (38.4 a 46.5)

Abreviações: SAT: Tecido Adiposo Subcutâneo; SATI: Índice de Tecido Adiposo Subcutâneo; SATR: Radiodensidade de Tecido Adiposo Subcutâneo; SMD: Radiodensidade de Músculo Esquelético; VAT: Tecido Adiposo Visceral; VATI: Índice de Tecido Adiposo Visceral; VATR: Radiodensidade de Tecido Adiposo Visceral; IQR: Intervalo interquartil.

Fonte: Elaborado pelo autor.

6 DISCUSSÃO

O CCR é a 3ª neoplasia mais incidente no mundo e apesar do desenvolvimento de técnicas de rastreamento, do conhecimento da sua carcinogênese e do surgimento de novos tratamentos ainda é a 2ª causa de morte por neoplasia^{1,2}.

Atualmente, conhecemos diversos fatores prognósticos para o CCR como o estadiamento⁷, localização do tumor⁸, resposta ao tratamento oncológico^{9,10}, subtipo histológico¹¹, invasão linfovascular^{12,13}, fatores moleculares¹⁴⁻¹⁸ e CEA^{19,20}.

Neste estudo, avaliamos a composição corporal como fator prognóstico do CCR e observamos que a diminuição da gordura subcutânea foi relacionada a uma pior sobrevida global no CCR avançado e assim como em outras comorbidades como a doença cardiovascular, diabetes mellitus, doença renal crônica, doença obstrutiva crônica, no qual a obesidade também é um fator de risco, ela parece ser um fator de melhor prognóstico, o que é chamado de paradoxo da obesidade^{26,53-55}.

Uma hipótese é que a gordura subcutânea é um reservatório energético e sabemos que o câncer tem um metabolismo elevado levando a perda de controle do equilíbrio energético e proteico ocasionando a perda involuntária de peso, e assim como no estudo de Brown et al. (2020) que avaliaram os pacientes com CCR em estádios iniciais, a diminuição da gordura subcutânea foi associada a um pior prognóstico pela falta de reserva energética²⁶.

Outra hipótese é em relação a eficácia da quimioterapia destes pacientes. Meyerhradt J. A. et al (2004) observaram que os pacientes com IMC elevado, apesar de receberem doses maiores de quimioterapia, por ser calculado de acordo com a superfície corporal, não apresentaram mais toxicidades do que os pacientes com IMC normal, ao contrário do que se esperava, apresentaram menor toxicidade hematológica⁴⁸ que possivelmente pode levar a menor taxa de descontinuação de tratamento e redução de dose, aumentando a eficácia do tratamento. No nosso estudo não conseguimos avaliar a taxa de descontinuidade do tratamento e da redução de dose de quimioterapia destes pacientes, porém mais estudos poderiam ser realizados para confirmar esta hipótese.

Além disso, sabemos que a obesidade está relacionada a um aumento da adiponectina que é responsável pela proliferação e angiogênese tumoral⁴⁶. Atualmente conseguimos bloquear esta via com o uso do bevacizumabe (anti

angiogenico), desta forma, conseguimos um tratamento mais eficaz mesmo quando há um aumento da ativação desta via⁷⁸⁻⁸⁰.

Atualmente a biologia molecular nos possibilitou o conhecimento de subtipos no CCR, e sabemos que o CMS 3, que é o subtipo metabólico, tem um prognóstico melhor^{30,31}. O CMS 3 tem correlação com a via de ácidos graxos e metabolismo dos lipofosfolípidios^{30,31}, sendo assim, levantamos a hipótese de que esta poderia ser a principal via de carcinogênese dos pacientes com obesidade, que apesar de ser um fator de risco, pode levar ao desenvolvimento de um subtipo menos agressivo, porém há a necessidade de mais estudos com avaliação da biologia molecular destes subtipos histológicos associado a obesidade para confirmação da hipótese.

Neste estudo também observamos que o aumento da radiodensidade da gordura visceral foi relacionado a uma pior sobrevida global nos pacientes com CCR avançado e foi correlacionado com menor muscularidade destes pacientes.

Nosso grupo, em 2021, foi o pioneiro em avaliar a composição corporal em pacientes com mieloma múltiplo e observamos que o aumento da radiodensidade subcutânea foi associado a uma pior sobrevida global²⁴. Em 2022, Maurits J.S.F. et al. observaram também no câncer renal o aumento da radiodensidade também foi relacionado a um pior prognóstico²⁵.

Uma hipótese é que o aumento da radiodensidade está correlacionado a um aumento do meio inflamatório infiltrando a gordura visceral e subcutânea levando a uma pior sobrevida global²⁵.

Além disso, o aumento da radiodensidade pode estar associado a escurecimento da gordura branca^{22,57}, que é um preditor de perda de peso e caquexia, devido ao aumento do catabolismo, como foi observado em estudos prévios de pacientes com mieloma múltiplo e carcinoma hepatocelular, que foi observado um aumento da mortalidade com o aumento da radiodensidade⁵⁸.

Outra hipótese para o aumento da radiodensidade destes pacientes é a progressão de doença peritoneal, que está associada a um aumento do líquido ascítico e este pode interferir na avaliação da composição corporal pelo aumento da radiodensidade. E a progressão da doença peritoneal leva a uma pior sobrevida global destes pacientes⁵⁷.

Além disso, observamos que a menor radiodensidade da gordura visceral e subcutânea também foi correlacionado com menor densidade da musculatura.

Uma hipótese é que a menor densidade da musculatura pode estar associada a mioesteatose que está associado a um aumento da toxicidade a quimioterapia e um pior prognóstico^{56,57}.

Além disso, a mioesteatose pode induzir a resistência insulínica que pode levar a secreção de adipocinas inflamatórias levando um aumento do meio inflamatório tumoral^{56,57}.

Em 2019, Gabiatti C.T.B. et al. observaram que a relação neutrófilo/linfócito foi um biomarcador quando associado a mioesteatose em pacientes com neoplasia de esôfago avançado, demonstrando que o aumento da relação neutrófilo/linfócito apresentou uma pior sobrevida global e livre de progressão⁸⁷.

7 LIMITAÇÕES

Foi realizado um estudo retrospectivo unicentrico com número amostral reduzido. Além disso, por ser um estudo retrospectivo, não conseguimos dados relacionados a dieta alimentar e a prática de atividade física dos pacientes.

Neste estudo avaliamos a composição corporal através de tomografias na fase portal e não sabemos a influência que o contraste pode causar na radiodensidade destes tecidos.

8 CONCLUSÃO

Neste estudo observamos que o aumento do tecido subcutâneo e visceral foram associados a uma melhor sobrevida global em pacientes com CCR avançado. O aumento da radiodensidade de tecido subcutâneo e visceral demonstrou uma pior sobrevida global. A muscularidade e a radiodensidade do músculo esquelético não tiveram associação significativa com a sobrevida global, porém a diminuição da radiodensidade da musculatura foi correlacionada com a diminuição da radiodensidade dos tecidos adiposos subcutâneo e visceral. Sendo assim, observamos que TC é um bom parâmetro para a avaliação da composição corporal e que a composição corporal pode ser um fator preditivo para o CCR avançado.

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BRAY F. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **A Cancer Journal for Clinicians**. v 68, n 6, p 394-424, 2018.
2. BILLER LH, SCHRAG D. Diagnosis and treatment of Metastatic Colorectal Cancer: A Review. **The Journal of American Medical Association**. v 325, n 7, p 669-685, 2021.
3. NAPOLITANO S. et al.. Primary and acquired resistance of colorectal cancer to anti-EGFR monoclonal antibody can be overcome by combined treatment of regorafenib with cetuximab. **Clinical cancer research**. v 21, n 13, 2015.
4. SIEGEL R.L., et al. Cancer statistics. **A Cancer Journal for Clinicians**. v 70, n 1, p 7-30, 2020.
5. PARMAR A., CHAN K.K.W., KO Y.J. Metastatic colorectal cancer: therapeutic options for treating refractory disease. **Current Oncology**. v 26, S24-S32, 2019.
6. CAROLYN C.C, GREENE F.L. The staging of colorectal cancer: 2004 and beyond. **A Cancer Journal for Clinicians**, v 54, p 295-308, 2004.
7. TONG G.J. et al., Comparison of the eighth version of the American Joint Committee on Cancer manual to the seventh version for colorectal cancer: A retrospective review of four data. **World Journal of Clinical Oncology**, v 9, n7, p 148-161, 2018.
8. HOLCH J.W et al. The relevance of primary tumour location in patients with metastatic colorectal cancer: A meta-analysis of first-line clinical trials. **European Journal of Cancer**, v 70, p 87-98, 2017.
9. RODEL C. et al. Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. **Journal of Clinical Oncology**, v 23, n 34, 2005.

10. FOKAS E et al. Tumor regression grading after preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal carcinoma revisited: updated results of the CAO/ARO/AIO-94 trial. **Journal of Clinical Oncology**, v32, n 15, 2014.
11. SECO G.B. et al. Primary mucinous adenocarcinoma and signet-ring cell carcinoma of colon and rectum. **Oncology**. v 51, p 30-34, 1994.
12. HOGAN J. et al. Lymphovascular invasion. A comprehensive appraisal in colon and rectal adenocarcinoma. **Diseases of the colon & rectum**. v 58, p 547-555, 2015.
13. BETGE J. et al. Intramural and extramural vascular invasion in colorectal cancer. **Cancer**. v 118, p 628-638, 2012.
14. TAIEB J. et al. Prognosis of microsatellite instability and/or mismatch repair deficiency stage III colon cancer patients after disease recurrence following adjuvant treatment: results of an ACCENT pooled analysis of seven studies. **Annals of oncology**. v 30, p 1466-1471, 2019.
15. VENDERBOSCH S. et al. Mismatch repair status and BRAF mutation status in metastatic colorectal cancer patients: a pooled analysis of the CAIRO, CAIRO 2, COIN and FOCUS studies. **Clinical Cancer Research**, v 20, p 5322-5330, 2014.
16. SMITH C.G. et al. Somatic profiling of the epidermal growth factor receptor pathway in tumors from patients with advanced colorectal cancer treated with chemotherapy ± cetuximab. **Clinical Cancer Research**. v 19, p 4104-4113, 2013.
17. ANDREYEV H.J. et al. Kirsten RAS mutation in patients with colorectal cancer: the multicenter "RASCAL" study. **Journal of National Cancer Institute**. v 90, p 675-84, 1998
18. LIÈVRE A. et al. KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer. **Cancer Research**. v 66, n 8, 2006.

19. WIGGERS T., ARENDS J.W., VOLOVICS A. Regression analysis of prognostic factors in colorectal cancer after curative resections. **Diseases of the colon and rectum.** v 31, p 33-41, 1988.
20. THIRUNAVUKARASU P. et al. C-stage in colon cancer: implications of carcinoembryonic antigen biomarker in staging, prognosis, and management. **Journal of the National Cancer Institute.** v 103, p 689-97,2011.
21. MA Y., et al. Obesity and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies. **PLOS One.** v 8, n 1, 2013.
22. CYPESS A.M. Reassessing human adipose tissue. **The New England Journal of Medicine.** v 386, p 768-779, 2022.
23. WILD C.P., WEIDERPASS E., STEWART B.W. (editors). World Cancer Report: Cancer research for cancer prevention. **International Agency for Research on Cancer.** Lyon, France, 2020.
24. DA CUNHA A.D.J. et al. Adipose tissue radiodensity: A new prognostic biomarker in people with multiple myeloma. **Nutrition.** v 86, 2021.
25. MAURITS J.S.F. et al. Skeletal muscle radiodensity and visceral adipose tissue index are associated with survival in renal cell cancer – A multicenter population-based cohort study. **Clinical Nutrition.** v 41, p 131-143, 2022.
26. BROWN J.C. et al. The Association of Abdominal Adiposity With Mortality in Patients With Stage I-III Colorectal Cancer. **Journal of the National Cancer Institute.** v 112, n 4, p 377-83, 2020.
27. INCA. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: Incidência de câncer no Brasil/**Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva.** Rio de Janeiro, 2019.

28. CREMOLINI C. et al.. TRIBE-2: a phase III, randomized, open-label, strategy trial in unresectable metastatic colorectal cancer patients by the GONO group. **BMC Cancer**. v 17, n 1, 2017.
29. NGUYEN L.H., GOEL A., CHUNG D.C., Pathways of colorectal carcinogenesis. **Gastroenterology**. v 158, n 2, p 291-302, 2020.
30. WLODARCZYK M., et al. Genetic Molecular subtypes in optimizing personalized therapy for metastatic colorectal cancer. **Current Drug Targets**. v 19, p 1731-1737, 2018.
31. DIENSTMANN R., et al. Consensus molecular subtypes and the evolution of precision medicine in colorectal cancer. **Nature Reviews. Cancer**. v 17, n 2, p 79-92, 2017.
32. RASKOV H., et al. Colorectal carcinogenesis-update and perspectives. **World Journal of Gastroenterology**. v 20, n 48, p 18151-18164, 2014.
33. FEARON E.R., VOGELSTEIN B., A genetic model for colorectal tumorigenesis. **Cell**. v 61, n 5, p 759-67, 1990.
34. ZAUBER A.G., et al. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. **The New England Journal of Medicine**. v 366, p 687-696, 2012.
35. EMILSSON L., et al. Systematic review with meta-analysis: the comparative effectiveness of aspirin vs. screening for colorectal cancer prevention. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**. v 45, p 193-204, 2017.
36. SOUZA R.F. Review article: a molecular rationale for the how, when e why of colorectal cancer screening. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**. v 15, p 451-462, 2003.

37. CLARKE C.N., KOPETZ E.S., BRAF mutant colorectal cancer as a distinct subset of colorectal cancer: clinical characteristics, clinical Behavior, and response to target therapies. **Journal of Gastrointestinal Oncology**. v 6, n 6, 2015.
38. MOREIRA L., et al. Identification of Lynch Syndrome Among Patients with colorectal Cancer. **The Journal of American Medical Association**. v 308, n 15, 2012.
39. BRENNER H., KLOOR M., POX C.P. Colorectal câncer. **Lancet**. v 383, p 1490-502, 2014.
40. LIN K.J. et al. The effect of estrogen vs. combined estrogen-progestogen therapy on the risk of colorectal câncer. **International Journal of Cancer**. v 130, p 419-430, 2011.
41. BOSETTI C. et al. Aspirin and câncer risk: a quantitative review to 2011. **Annals of Oncology**. v 23, p 1403-1415, 2012.
42. LAUBY-SECRETAN B., et al. Body Fatness and Cancer--Viewpoint of the IARC Working Group. **The New England Journal of Medicine**. v 375, n 8, p 794-8, 2016.
43. GRIFFETH R.J., BIANDA V., NEF S. The emerging role of insulin-like growth factors in testis development and function. **Basic and Clinical Andrology**. v 24, n 12, 2014.
44. GALLAGHER E.J., LEROITH D. Minireview:IGF, Insulin, and Cancer. **Endocrinology**. v 157, n 7, p 2546-2551, 2011.
45. AMEMORI S. et al. Adipocytes and preadipocytes promote the proliferation of colon cancer cells in vitro. **American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology**. v 292, p G923-G929, 2007.
46. CHAKRABORTY D., JIN W., WANG J. The bifurcated role of adiponectin in colorectal cancer. **Life Sciences**. v 278, 2021.

47. DONG Y. et al. Abdominal obesity and colorectal cancer risk: systematic review and meta-analysis of prospective studies. **Bioscience Reports**. v 37, n 6, 2017.
48. MEYERHARDT J.A. et al. Impact of body mass index on outcomes and treatment-related toxicity in patients with stage II and III rectal cancer: findings from Intergroup Trial 0114. **Journal of Clinical Oncology**. v 22, n 4, p 648-57, 2004.
49. CAMPBELL P.T. et al. Association between body mass index and mortality for colorectal cancer survivors: overall and by tumor molecular phenotype. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention**. v 24, n 8, p 1229-38, 2015.
50. FLEGAL K.M. et al. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. **The Journal of American Medical Association**. v 309, n 1, p 71-82, 2013.
51. CALLE E.E., RODRIGUEZ C., WALKER-THURMOND K., THUN M.J. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. **The New England Journal of Medicine**. v 348, n 17, p 1625-38, 2003.
52. KALB M. et al. Influence of Body Mass Index on Long-Term Outcome in Patients with Rectal Cancer-A Single Centre Experience. **Cancers (Basel)**. v 11, n 5, 2019.
53. CURTIS J.P. et al. The obesity paradox: body mass index and outcomes in patients with heart failure. **Archives of Internal Medicine**. v 165, n 1, p 55-61, 2005.
54. PRADO C.M., GONZALEZ M.C., HEYMSFIELD S.B. Body composition phenotypes and obesity paradox. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**. v 18, n 6, p 535-51, 2015.
55. CESPEDES F.E., CHEN W.Y. Clinical implications of low skeletal muscle mass in early-stage breast and colorectal cancer. **The Proceedings of the Nutrition Society**. v 77, n 4, p 382-7, 2018.

56. POZZUTO L. et al. Myosteatosi Differenzialmente Affects the Prognosis of Non-Metastatic Colon and Rectal Cancer Patients: An Exploratory Study. **Frontiers in Oncology**. v 11, 2021.
57. FELICIANO E.M.C. et al. Abdominal adipose tissue radiodensity is associated with survival after colorectal cancer. **The American Journal of Clinical Nutrition**. v 114, n 6, p 1917-24, 2021.
58. EBADI M. et al. Visceral Adipose Tissue Radiodensity Is Linked to Prognosis in Hepatocellular Carcinoma Patients Treated with Selective Internal Radiation Therapy. **Cancers (Basel)**. v 12, n 2, 2020.
59. MAURITS J.S.F. et al. Skeletal muscle radiodensity and visceral adipose tissue index are associated with survival in renal cell cancer - A multicenter population-based cohort study. **Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)**. v 41, n 1, p 131-43, 2022.
60. FELICIANO, E.M.C. et al. Association of systemic inflammation and sarcopenia with survival in nonmetastatic colorectal cancer results from the C SCANS study. **The Journal of American Medical Association Oncology**. v 3, n12, 2017.
61. SHACHAR S.S., et al. Prognostic value of sarcopenia in adults with solid tumors: A meta-analysis and systematic review. **European Journal of Cancer**. v 57, p 58-67, 2016.
62. PETRUZZELLI M., et al. A switch from white to brown fat increases energy expenditure in cancer-associated cachexia. **Cell Metabolism**. v 20, n 3, p 433-47, 2014.
63. MUNDI M.S., PATEL J.J, MARTINDALE R. Body composition technology: Implications for the ICU. **Nutrition in clinical practice**. v 34, P 48-58, 2019.
64. MOURTZAKIS M. et al. A practical and precise approach to qualification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care. **Applied physiology, nutrition, and metabolism**. v 33, p 997-1006, 2008.

65. YIP C. et al. Imaging body composition in cancer patients: visceral obesity, sarcopenia and sarcopenic obesity may impact on clinical outcomes. **Insights imaging**, v 6, p 489-497, 2015.
66. PARDINI B. et al.. 5-Fluorouracil-based chemotherapy for colorectal câncer and MTHFR/MTRR genotypes. **British Journal of Clinical Pharmacology**. v 72, n 1, p 162-163, 2011.
67. GOLDBERG R.M. et al.. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. **Journal of Clinical Oncology**. v 22, n1, 2004.
68. VODENKOVA S. et al.. 5-fluorouracil and other fluoropyrimidines in colorectal câncer: Past, present and future. **Pharmacology & Therapeutics**. 2020.
69. ROTHENBERG M.L. Efficacy of oxaliplatin in the treatment of colorectal câncer. **Oncology (Williston Park)**. v 14, p 9-14, 2000.
70. COMELLA P. et al.. Role of oxaliplatin in the treatment of colorectal cancer. **Therapeutics and Clinical Risk Management**. v 5, p 229-238, 2009.
71. DE GRAMONT et al.. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. **Journal of Clinical Oncology**. v 18, n16, p2938-47, 2000.
72. SORBYE H., et al. Multicenter phase II study of nordic fluorouracil and folinic acid bolus schedule combined with oxaliplatin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. **Journal of Clinical Oncology**. v 22, n 1, 2004.
73. KALOFONOS H.P., et al. Irinotecan or oxaliplatin combined with leucovorin and 5-fluorouracil as first-line treatment in advanced colorectal câncer: a multicenter, randomized, phase II study. **Annals of Oncology**. v 16, p 869-877, 2005.

74. TVEIT K.M. et al.. Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer. **Journal of Clinical Oncology**. v 30, n 15, 2012.
75. SALTZ L.B. et al.. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. **New England journal of medicine**. V 343, n 13, 2000.
76. BARCELÓ R. et al. Irinotecan (CPT-11) combined with bolus 5-fluorouracil/leucovorin (Saltz regimen) as first-line chemotherapy of patients with advanced colorectal cancer. **Anticancer Drugs**. v 17, n 1, p 89-94, 2006.
77. GOTO A. et al. Phase I/II study of irinotecan, 5-fluorouracil, and L-leucovorin combination therapy (modified Saltz regimen) in patients with metastatic colorectal cancer. **International Journal of Clinical Oncology**. v 9, n 5, p 364-8, 2004.
78. KAZAZI-HYSENI F., BEIJNEN J.H., SCHELLENS J.H.M., Bevacizumab. **The Oncologist**. v 15, n 8, 2010.
79. LU J.F. et al. Clinical pharmacokinetics of bevacizumab in patients with solid tumors. **Cancer Chemotherapy Pharmacology**. v 62, p 779-786, 2008
80. HURWITZ H. et al.. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. **New England journal of medicine**. v 350, n 23, 2004.
81. VERHEUL H.M.W. et al. Platelets take up the monoclonal antibody bevacizumab. **Clinical Cancer Research**. v 13, p 5341-7, 2007.
82. PALMIERI L.J. et al.. Withholding the introduction of anti-epidermal growth factor receptor: Impact on outcomes in RAS wild-type metastatic colorectal tumors: A multicenter AGO study (the wait or ACT study). **The Oncologist**. v 25, n 2, 2020.
83. ROTHENBERG M.L. et al. Capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus 5-fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin (FOLFOX-4) as second-line therapy in

metastatic colorectal cancer: a randomized phase III noninferiority study. **Annals of Oncology**. v 19, p 1720-1726, 2008.

84. CUTSEM E.V. et al. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: Results of a large phase III study. **Journal of Clinical Oncology**. v 19, n 21, p 4097-106, 2001.

85. CASSIDY J. et al. XELOX (Capecitabine plus oxaliplatin): Active first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. **Journal of Clinical Oncology**. v 22, n 11, 2004.

86. CASSIDY J et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. **Journal of Clinical Oncology**. v 26, n 12, 2008.

87. GABIATTI C.T.B. et al. Myosteatosis in a systemic inflammation-dependent manner predicts favorable survival outcomes in locally advanced esophageal cancer. **Cancer Medicine**. v 8, p 6967-6976, 2019.

ANEXO 1 – Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação do tratamento quimioterápico e fatores preditivos do câncer colorretal nos pacientes atendidos no Hospital das Clínicas da UNICAMP de janeiro de 2000 a dezembro de 2016

Pesquisador: KARINA HIROMOTO OIKAWA

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 22438319.9.0000.5404

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas - UNICAMP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.743.279

Apresentação do Projeto:

As informações contidas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram obtidas dos documentos apresentados para apreciação ética e das informações inseridas pelo Pesquisador Responsável do estudo na Plataforma Brasil.

Introdução:

O câncer colorretal (CCR) corresponde a uma das principais causas de morbidade e mortalidade no mundo [1,2]. Segundo as estimativas do Instituto Nacional de Câncer (INCA), em 2018 foram esperados 36360 casos novos de CCR no Brasil, sendo 18980 em mulheres e 17380 em homens, representando a segunda e terceira causa de todas as neoplasias malignas, respectivamente [3]. Em 2019 são previstos 145600 casos novos de CCR nos EUA, de acordo com o SEER, e uma mortalidade superior a 51000 casos [4]. Aumento na incidência e mortalidade de CCR, tem sido observado em países de Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) médio a alto, em especial na Ásia, Europa Oriental e América do Sul [5]. Em contrapartida, as taxas de incidência e mortalidade têm se estabilizado ou até mesmo reduzido em países com IDH mais alto, como nos EUA, Nova Zelândia, países da Europa Ocidental e Austrália [5]. 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

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.743.279

quimioterapia e radioterapia [5]. Apesar de ser uma doença potencialmente curável nos estádios iniciais com tumores ressecáveis, aproximadamente 50% dos pacientes morrem pela evolução da doença [6]. O tratamento quimioterápico adjuvante tem como objetivo extinguir possíveis micrometástases ou lesões residuais, diminuindo a possibilidade de recidiva da doença e conseqüentemente aumentando a sobrevida [6]. Em relação ao CCR metastático, o tratamento quimioterápico de primeira linha é o ponto de partida crucial na rota terapêutica. O valor estratégico dessa escolha está na importância de se obter o controle da doença, prevenir a progressão de doença e alcançar o alívio dos sintomas [7]. Além disso, o tratamento de primeira linha permite uma chance de cura para uma porcentagem de pacientes que conseguem abordagens cirúrgicas locorregional / sistêmicas [7]. Inicialmente, a quimioterapia era constituída por um único agente, o 5-fluorouracil (5-FU), que foi utilizado como terapia-padrão por mais de 40 anos no adenocarcinoma colorretal e, posteriormente, passou a incorporar outros agentes, beneficiando assim a resposta clínica dos pacientes [8]. Na década de 80, o 5-FU foi utilizado em combinação com o ácido folínico, o leucovorin (LV) [8]. No final dos anos 90, o irinotecano foi aprovado para o tratamento do CCR refratário a terapia com 5FU/LV ou recidivado [8]. Algum tempo depois, essa droga foi acrescentada ao 5FU/LV, dando origem ao esquema IFL. No mesmo período, surgiu a oxaliplatina, que também foi associada ao 5FU/LV [8]. No ano de 2004, Hurwitz H. et al, comparou a sobrevida mediana dos pacientes com CCR metastático tratados com IFL+placebo versus IFL+Bevacizumabe, um anticorpo monoclonal humanizado anti VEGF e demonstrou um aumento na sobrevida global mediana de 34% no grupo que recebeu IFL+ bevacizumabe e um aumento na sobrevida livre de recorrência de 46%, recebendo a aprovação desta droga pela FDA [9]. Outros fatores além da terapêutica empregada também impactam na evolução do paciente com diagnóstico de CCR. A composição corporal do paciente repercute tanto no prognóstico, como na sobrevida [10]. A sarcopenia é comum entre pacientes com câncer, e tal acontecimento está associado a maiores chances de complicações cirúrgicas, sobrevida reduzida, pior qualidade de vida e maiores toxicidades ao tratamento [10]. Da mesma forma, a obesidade grau II e III está associada a pior prognóstico, assim como o sobrepeso e a obesidade grau I parecem ter um papel protetor ou nulo [11]. A tomografia computadorizada pode ser utilizada como método adicional na avaliação da composição corporal do paciente, permitindo adoção de medidas cabíveis para melhorar os desfechos dos pacientes [12]. Também está bem estabelecido que as células inflamatórias no microambiente tumoral liberam mediadores inflamatórios que, por sua vez, ativam as redes imunes locais para promover o desenvolvimento e crescimento de células malignas, aumentando a sua proliferação e sobrevivência, bem como a angiogênese [13]. Além

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.743.279

disso, mediadores inflamatórios juntamente com fatores angiogênicos são um fator desencadeante para o desenvolvimento de habilidades invasivas, pois aumentam a motilidade e a migração das células tumorais, o que acaba resultando em ocorrência de metástases [13]. A resposta inflamatória sistêmica ao tumor acarreta em efeitos catabólicos no organismo do hospedeiro, culminando com a degradação muscular [14]. A redução da massa muscular por sua vez, pode ocasionar inflamação local no músculo, piorando a inflamação sistêmica [14]. Esse ciclo inflamatório é capaz de impactar no prognóstico e resposta ao tratamento [14]. Há vários estudos focados na identificação de biomarcadores preditivos do tratamento oncológico. Para inibidores da angiogênese, como o bevacizumabe, nenhum marcador preditivo foi validado, apesar de um alvo bem definido. Isso reflete a natureza multifatorial do processo angiogênico e que o efeito do bloqueio do VEGF é influenciado por eventos adaptativos que ocorrem sob pressão de seleção do vaso tumoral desencadeado, por exemplo, pela hipóxia [15]. No entanto, a inflamação sistêmica, mensurada através da elevação dos neutrófilos e linfócitos, comumente medidos em exames de rotina, predizem a sobrevida e resposta ao tratamento [14].

Hipótese:

Neste estudo iremos avaliar o perfil de tratamento dos pacientes e os índices inflamatórios e composição corporal como fatores preditivos da resposta ao tratamento com IFL+Bevacizumabe em pacientes com CCR atendidos no CECON do Hospital das Clínicas da UNICAMP de janeiro de 2000 a dezembro de 2016. A avaliação de escolha da melhor sequência terapêutica adjuvante no CCR, interferindo no impacto em sobrevida global e sobrevida livre de recorrência, bem como a avaliação da toxicidade e descontinuação do tratamento. Avaliação da sobrevida global e sobrevida livre de recorrência no CCR metastático que realizou tratamento com IFL+Bevacizumabe, bem como o perfil corporal e inflamatório como fatores preditivos de resposta e segurança ao tratamento.

Metodologia Proposta:

LOCAL DE REALIZAÇÃO: A pesquisa será realizada no Centro de Alta Complexidade em Oncologia (CACON) de Campinas e Região que se localiza no Hospital de Clínicas (HC) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). **TIPO DE ESTUDO:** Será realizado um estudo possui desenho retrospectivo, analítico e de fonte secundária mediante a análise de prontuários de pacientes atendidos de janeiro de 2000 a dezembro de 2016 no Hospital das Clínicas da UNICAMP após aprovação no Comitê Nacional de Ética e Pesquisa. **POPULAÇÃO DE REFERÊNCIA E DE ESTUDO:** A população de referência é constituída por pacientes com diagnóstico de Carcinoma colorretal metastático ou não metastáticos, em quimioterapia adjuvante ou paliativa atendidos no Hospital

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.743.279

das Clínicas da UNICAMP no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2016. Os dados serão coletados a partir dos prontuários dos pacientes e colocados no programa REDCAP para avaliação dos dados. Os dados do estudo serão coletados a partir de prontuários dos pacientes incluídos na amostra. As variáveis que serão coletadas ficarão registradas em formulário específico por meio da ferramenta eletrônica de coleta de dados – RedCap (HARRIS et al., 2009), oferecida pela Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP. Para avaliação dos desfechos, será considerada a última data do seguimento registrada em prontuário ou a data do óbito dos pacientes. O desfecho primário a ser avaliado é a sobrevida global, caracterizada pelo tempo entre diagnóstico da doença e óbito por qualquer causa. O desfecho secundário a ser avaliado é a sobrevida livre de progressão (considerando a data do início da quimioterapia até o primeiro evento - progressão da doença ou óbito), avaliação de toxicidades e avaliação de índices prognósticos relacionados ao tratamento com IFL+Bevacizumabe.

Critério de Inclusão:

- Diagnóstico anatomopatológico de Carcinoma de cólon ou reto confirmado por biópsia;- Pacientes com mais de 18 anos;- Pacientes que foram atendidos no Hospital das Clínicas da UNICAMP no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2016.

Critério de Exclusão:

Não ter prontuário acessível para revisão para coleta de dados;- Ausência de dados completos sobre o tratamento quimioterápico;- Pacientes com menos de 18 anos;- Pacientes sem diagnóstico anatomopatológico de carcinoma colorretal no prontuário.

Metodologia de Análise de Dados:

As diferenças entre os grupos serão avaliadas pelo teste T-student ou de Mann-Whitney, para variáveis contínuas, ou teste Qui Quadrado ou Teste Exato de Fisher, para variáveis categóricas. O método de Kaplan–Meier será utilizado para comparar a sobrevida entre os grupos e o teste de logrank para definir se existem diferenças significativas entre as curvas. A sobrevida global (SG) será calculada da data do diagnóstico a data de óbito por qualquer etiologia. A sobrevida livre de doença (SLD) será calculada a partir da primeira data de recidiva do tumor (local ou à distância) ou data de óbito por qualquer etiologia. Os testes aplicados serão bicaudais, com valores de $p < 0,05$ considerados significativos. As análises serão realizadas no programa estatístico Stata versão 12.0 (StataCorp LP®). A avaliação corporal será avaliada através das imagens de tomografia obtidas retrospectivamente no sistema de imagens médicas da UNICAMP, Arya. Tanto a coleta quanto a avaliação das imagens serão realizadas por um único avaliador, treinado e cego para os desfechos do estudo. Será considerado para os cálculos, a média de duas imagens consecutivas da região da

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.743.279

secção transversal da terceira vértebra lombar. Desfecho Primário: O desfecho primário a ser avaliado é a sobrevida global, caracterizada pelo tempo entre diagnóstico da doença e óbito por qualquer causa. O desfecho secundário a ser avaliado é a sobrevida livre de progressão (considerando a data do início da quimioterapia até o primeiro evento - progressão da doença ou óbito), avaliação de toxicidades e avaliação de índices prognósticos relacionados ao tratamento com IFL+Bevacizumabe.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Analisar a eficácia do tratamento quimioterápico nos pacientes com câncer colorretal metastático e não metastático no Hospital das Clínicas da UNICAMP, bem como os fatores preditivos para o câncer colorretal metastático.

Objetivo Secundário:

- Traçar o perfil de tratamento adjuvante no câncer colorretal no Hospital das Clínicas da UNICAMP.
- Analisar a sobrevida global e a sobrevida livre de progressão dos pacientes com câncer colorretal metastático que receberam IFL + bevacizumabe em comparação com os demais quimioterápicos.
- Avaliar os efeitos do perfil de composição corporal como fator preditivo da eficácia e segurança do Bevacizumabe.
- Avaliar os efeitos dos índices inflamatórios como fator preditivo da eficácia e segurança do Bevacizumabe
- Avaliar os efeitos dos índices inflamatórios na predição do prognóstico do câncer colorretal metastático quando associados a dados de composição corporal.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Por se tratar de um estudo retrospectivo a partir da análise de prontuários não haverá risco para a população estudada.

Benefícios:

Avaliação de escolha da melhor sequencia terapêutica adjuvante no CCR, interferindo no impacto em sobrevida global e sobrevida livre de recorrência, bem como a avaliação da toxicidade e descontinuação do tratamento, bem como avaliação de fatores preditivos de resposta e segurança ao tratamento.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.743.279

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Este protocolo se refere ao Projeto de Pesquisa intitulado "Avaliação do tratamento quimioterápico e fatores preditivos do câncer colorretal nos pacientes atendidos no Hospital das Clínicas da UNICAMP de janeiro de 2000 a dezembro de 2016", cuja Pesquisadora responsável é Karina Hiromoto Oikawa com a colaboração dos pesquisadores Amanda Cristina Ribeiro Silva e José Barreto Campello Carvalheira. A pesquisa foi enquadrada na Área "Ciências da Saúde". A Instituição Proponente é o Hospital de Clínicas - UNICAMP. Segundo as Informações Básicas do Projeto, a pesquisa tem orçamento estimado em R\$ 100,00 (Cem reais) e o cronograma apresentado contempla início do estudo para 01/02/2020, com término em 30/03/2021. Serão acessados 800 prontuários e a pesquisadora solicita a dispensa do TCLE.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram analisados os seguintes documentos de apresentação obrigatória:

- 1 - Folha de Rosto Para Pesquisa Envolvendo Seres Humanos: Foi apresentado o documento "folha_de_rosto.pdf 30/09/2019 17:01:58" devidamente preenchido, datado e assinado.
- 2 - Projeto de Pesquisa: Foram analisados os documentos "PROJETO_CANCER_COLORRETAL.pdf 29/08/2019 14:23:39" e "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1424949.pdf 30/09/2019 17:03:25". Adequado
- 3 - Orçamento financeiro e fontes de financiamento: Informações sobre orçamento financeiro incluídas no documento "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1424949.pdf 30/09/2019 17:03:25". Adequado.
- 4 - Cronograma: Informações sobre o cronograma incluídas nos documentos "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1424949.pdf 30/09/2019 17:03:25"; "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1424949.pdf 28/11/2019 09:25:56"
- 5 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido: Solicita a dispensa.
- 6- Outros:
 - Vinculo_UNICAMP_residencia_medica.pdf 30/09/2019 07:29:11;
 - CARTA_RESPOSTA.docx 28/11/2019 09:25:02;
 - CARTA_RESPOSTA.pdf 28/11/2019 09:24:17

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126	CEP: 13.083-887
Bairro: Barão Geraldo	
UF: SP	Município: CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936	Fax: (19)3521-7187
	E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.743.279

- O participante da pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (quando aplicável).
- O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (quando aplicável).
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.
- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.
- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas e aguardando a aprovação do CEP para continuidade da pesquisa. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.
- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.
- Lembramos que segundo a Resolução 466/2012, item XI.2 letra e, "cabe ao pesquisador apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento".
- O pesquisador deve manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.743.279

responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1424949.pdf	28/11/2019 09:25:56		Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	CARTA_RESPOSTA.docx	28/11/2019 09:25:02	KARINA HIROMOTO OIKAWA	Aceito
Outros	CARTA_RESPOSTA.pdf	28/11/2019 09:24:17	KARINA HIROMOTO OIKAWA	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	30/09/2019 17:01:58	KARINA HIROMOTO OIKAWA	Aceito
Outros	Vinculo_UNICAMP_residencia_medica.pdf	30/09/2019 07:29:11	KARINA HIROMOTO OIKAWA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_CANCER_COLORRETAL.pdf	29/08/2019 14:23:39	KARINA HIROMOTO OIKAWA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPINAS, 04 de Dezembro de 2019

Assinado por:
Renata Maria dos Santos Celeghini
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br