



Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer - INCA
Coordenação de Ensino
Residência Multiprofissional em Oncologia

ANA CAROLINA LIMA GUERRERO

Avaliação da quantidade e da radiodensidade do músculo esquelético obtidos por tomografia computadorizada como preditores de sobrevida global em dois subtipos histológicos de câncer de endométrio

Rio de Janeiro
2024

ANA CAROLINA LIMA GUERRERO

Avaliação da quantidade e da radiodensidade do músculo esquelético obtidos por tomografia computadorizada como preditores de sobrevida global em dois subtipos histológicos de câncer de endométrio

Trabalho de conclusão de residência apresentado ao Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, como requisito para obtenção do título de especialista em Oncologia.

Orientadores: PhD^a Gabriella Chaves Villaça

PhD Leonardo Borges Murad

Coorientadora: Ms^a Nathália Silva de Paula

Rio de Janeiro
2024

ANA CAROLINA LIMA GUERRERO

Avaliação da quantidade e da radiodensidade do músculo esquelético obtidos por tomografia computadorizada como preditores de sobrevida global em dois subtipos histológicos de câncer de endométrio

Trabalho de conclusão de residência apresentado ao Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, como requisito para obtenção do título de especialista em Oncologia.

Aprovada em: __/__/__

Banca Examinadora:

Leonardo Borges Murad

Instituto Nacional de Câncer

Nathália Silva de Paula

Fundação do Câncer

Danúbia da Cunha Antunes Saraiva

Instituto Nacional de Câncer

Livia Costa de Oliveira

Instituto Nacional de Câncer

Rio de Janeiro
2024

AGRADECIMENTOS

Gostaria de expressar minha sincera gratidão a todas as pessoas que contribuíram para a realização deste trabalho acadêmico. Este projeto não teria sido possível sem o apoio e a colaboração de muitos indivíduos incríveis.

Ao meu marido, amor da minha vida, pelo apoio incondicional, por acreditar em mim e ser minha fortaleza todos os dias, te amo muito.

Aos meus pais, por sempre me apoiarem e darem tudo de si por mim e minha irmã, amo vocês eternamente.

À Gabriela Vilaça, pelos ensinamentos e oportunidade a mim dada de orientação.

À Nathália, minha coorientadora, pela orientação nota 10, me tranquilizar em momentos de nervosismo, apoio constante e valiosas contribuições que foram fundamentais para o sucesso deste trabalho.

Ao Leonardo Murad, pelo acolhimento e toda a ajuda nessa parte final. Sua experiência e incentivo foram essenciais para o êxito deste projeto, e estou imensamente grata por sua orientação.

Às minhas amigas de turma, Gabriele, Juliane e Nathalia, por toda a parceria, risadas, apoio e fofquinhas essenciais para que esses dos anos fossem mais leves, vou levar pra sempre, amo vocês.

À equipe de nutrição do INCA, principalmente Feijó que é como uma mãe para todos nós nesse período.

RESUMO

GUERRERO, Ana Carolina Lima. **Avaliação da quantidade e da radiodensidade do músculo esquelético obtidos por tomografia computadorizada como preditores de sobrevida global em dois subtipos histológicos de câncer de endométrio.** 2024. 41f. Monografia. (Especialização em Oncologia) – Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, 2024.

Introdução: O câncer de endométrio (CE) é o sétimo câncer mais comum entre mulheres, sendo o adenocarcinoma o tipo histológico mais frequente. Dentre os fatores prognósticos observa-se a idade, tipo histológico, o estadiamento e atualmente alterações no músculo esquelético (ME), estão associados à piores desfechos clínicos em oncologia. Diante disso, o objetivo do presente trabalho foi avaliar o valor prognóstico da miopenia e da baixa média de Radiodensidade do Músculo Esquelético (RME), avaliados pela tomografia computadorizada (TC), na sobrevida global de pacientes com dois subtipos de CE. **Métodos:** O estudo retrospectivo incluiu pacientes com CE matriculadas entre 2008 e 2017, divididas em adenocarcinoma e sarcoma. Foram analisados dados clínicos, antropométricos e de composição corporal por TC, destacando Índice Músculo Esquelético (IME), RME e Índice Músculo Esquelético de Alta Radiodensidade (IMEAR). Análises estatísticas, incluindo testes de sobrevivência, foram conduzidas para explorar as relações entre esses parâmetros. **Resultados:** Foram analisadas 156 pacientes (adenocarcinoma=79, sarcoma=77). Pacientes com adenocarcinoma exibiram maior IMEAR em comparação com sarcoma. O estudo revelou que baixa média de RME e IMEAR estão associadas a piores desfechos em pacientes com CE. A sobrevida em cinco anos foi menor para ambos os grupos em pacientes com baixa média de RME e IMEAR. O sarcoma apresentou maior grau de diferenciação e estadiamento avançado. **Conclusão:** A pesquisa fornece uma análise da relação entre composição muscular e desfechos em CE. Baixa média de RME e IMEAR mostraram-se como melhores preditores do que o IME. A associação entre diagnósticos tardios, estadiamento avançado e piores desfechos destaca a necessidade de estratégias de diagnóstico eficazes.

Palavras-chave: câncer de endométrio, adenocarcinoma, sarcoma, perda muscular, tomografia computadorizada, Radiodensidade do Músculo Esquelético (RME).

ABSTRACT

Introduction: Endometrial cancer (EC) ranks seventh among the most common cancers in women, with adenocarcinoma being the most frequent histological type. Prognostic factors include age, histological type, staging, and currently, alterations in skeletal muscle (SM). Muscle loss is associated with worse clinical outcomes in oncology. Therefore, the aim of this study was to evaluate the prognostic value of myopenia and low average Skeletal Muscle Radiodensity (SMD), assessed by computed tomography (CT), in the overall survival of patients with two subtypes of EC. **Methods:** The retrospective study included EC patients enrolled between 2008 and 2017, divided into adenocarcinoma and sarcoma subtypes. Clinical, anthropometric, and body composition data by CT were analyzed, focusing on Skeletal Muscle Index (SMI), SMD, and High Radiodensity Skeletal Muscle Index (HRSMI). Statistical analyses, including survival tests, were conducted to explore the relationships between these parameters. **Results:** A total of 156 patients were analyzed (adenocarcinoma=79, sarcoma=77). Patients with adenocarcinoma exhibited higher HRSMI compared to sarcoma. The study revealed that low average SMD and HRSMI are associated with worse outcomes in EC patients. Five-year survival was lower for both groups in patients with low average SMD and HRSMI. Sarcoma showed higher differentiation grade and advanced staging. **Conclusion:** The research provides an analysis of the relationship between muscle composition and outcomes in EC. Low average SMD and HRSMI proved to be better predictors than SMI. The association between late diagnoses, advanced staging, and worse outcomes highlights the need for effective diagnostic strategies.

Keywords: endometrial cancer, adenocarcinoma, sarcoma, muscle loss, computed tomography, Skeletal Muscle Radiodensity (SMD).

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Faixas de radiodensidade para demarcação dos tecidos adiposo e muscular esquelético no corte transversal da terceira vértebra lombar.

Figura 2: Curva de Kaplan Meier para sobrevida global em cinco anos.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Características sociodemográficas e clínico-patológicas da população de estudo (n=156).

Tabela 2: Parâmetros do músculo esquelético e IMC de acordo com os tipos histológicos (sarcoma e adenocarcinoma).

Tabela 3: Fatores preditivos associados à sobrevida global em cinco anos de pacientes com CE.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Resumo das variáveis de composição corporal por tomografia computadorizada (TC).

LISTA DE ABREVIATURAS

BIA – Bioimpedância Elétrica

CE – Câncer de Endométrio

DEXA – *Dual-energy X-ray absorptiometry*

DM – Diabetes mellitus

FIGO – Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia

HAS – Hipertensão arterial sistêmica

HR – *Hazard Ratio*

IC – Intervalo de Confiança

IDH – Índice de Desenvolvimento Humano

IMC – Índice de Massa Corporal

IME – Índice de músculo esquelético

IMEAR – Índice de músculo esquelético de alta radiodensidade

INCA – Instituto Nacional de Câncer

Kg/m² – Quilograma por metro quadrado

L3 – Terceira vértebra lombar (*Third lumbar vertebra*)

ME – Músculo esquelético

RME – Radiodensidade do músculo esquelético

SPSS – *Statistical Package for Social Sciences*

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

TC – Tomografia computadorizada

UH – Unidades Hounsfield

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS	4
RESUMO	5
ABSTRACT	6
LISTA DE FIGURAS	7
LISTA DE TABELAS	8
LISTA DE QUADROS	9
LISTA DE ABREVIATURAS	10
1. INTRODUÇÃO	12
2. REFERENCIAL TEÓRICO	13
2.1 Câncer de endométrio	13
2.1.1 Epidemiologia	13
2.1.2 Fatores de Risco e Proteção	14
2.1.3 Aspectos clínico-patológicos, diagnóstico e tratamento	16
2.2 Composição Corporal	17
2.2.1 Aspectos Gerais da Composição Corporal	17
2.2.2 Métodos de Avaliação da Composição Corporal	18
2.2.3 Redução do Músculo Esquelético	21
2.2.4 Baixa Radiodensidade do Músculo Esquelético	23
2.2.5 Alterações de Parâmetros de Músculo Esquelético e Sobrevida	24
3. JUSTIFICATIVA	26
4. OBJETIVOS	27
4.1 Objetivo Geral	27
4.2 Objetivos Específicos	27
5. MÉTODOS	28
6. RESULTADOS	31
7. DISCUSSÃO	37
8. CONCLUSÃO	40
REFERENCIAS	42

1. INTRODUÇÃO

De acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA), o câncer de endométrio (CE) é o sétimo câncer mais comum (cerca de 3,2% de todos os cânceres) entre as mulheres. O número estimado de casos novos no Brasil, para o triênio de 2023 a 2025, é de 7.840 casos, correspondendo ao risco estimado de 7,08 casos novos a cada 100 mil mulheres (INCA, 2022). O CE pode se iniciar em diferentes partes do órgão, sendo que o tipo mais comum origina-se no endométrio. Os fatores prognósticos para o CE incluem idade acima de 60 anos, tipo histológico, grau histológico e estadiamento no momento do diagnóstico (MONTROYA-GONZÁLEZ; ARIAS-ORTIZ; ARBOLEDA-RUIZ, 2021).

O tipo histológico mais comum é o adenocarcinoma de endométrio, o qual destaca-se por apresentar bom prognóstico, se diagnosticado em estadiamento inicial (DEMONTIS et al., 2013). O CE tem como principais fatores de risco a maior exposição ao estrogênio endógeno, em razão de obesidade, menarca precoce, menopausa tardia, anovulação, nuliparidade, terapia de reposição hormonal e uso de modulador seletivo de receptor de estrogênio para tratamento de câncer de mama. Outros fatores de risco são: síndrome metabólica, hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus (DM), síndrome do ovário policístico e sedentarismo (FELIX et al., 2015). Já os sarcomas uterinos são raros e conhecidamente mais agressivos, representando apenas 3–5% de todas as neoplasias uterinas malignas e são classificados em três subgrupos histológicos principais, em ordem decrescente de incidência: carcinossarcoma, leiomiossarcoma e sarcoma do estroma endometrial (AKAHIRA et al., 2016).

A diferenciação entre esses tipos é crucial, uma vez que cada um exibe padrões de disseminação, características patológicas e respostas ao tratamento específico (AKAHIRA et al., 2016). Em adição, pacientes com sarcoma uterino enfrentam uma menor sobrevida global e tem probabilidade 60% maior de morrer em comparação com aqueles diagnosticados com adenocarcinoma (BANSAL et al., 2010) ressaltando a importância da identificação precisa e do manejo diferenciado (MONTROYA-GONZÁLEZ; ARIAS-ORTIZ; ARBOLEDA-RUIZ, 2021; AKAHIRA et al., 2016).

Um dos maiores problemas nutricionais enfrentados pelo paciente oncológico – e provavelmente o de maior impacto no prognóstico – é a perda muscular (PRADO; PURCELL; LAVIANO, 2020). A baixa massa muscular está associada a piores desfechos clínicos, como: pior qualidade de vida, maiores complicações cirúrgicas, toxicidades graves, infecções hospitalares, pior sobrevida livre de doença e sobrevida global

(COUDERC et al., 2023; HANNA et al., 2022; LI; XIA; LIU, 2021; LUO et al., 2023). Além disso, estudos recentes identificaram que pacientes com câncer ginecológico que apresentavam perda muscular estavam associadas a uma sobrevida global significativamente pior do que as que não apresentavam (LIN et al., 2022).

Além da baixa massa muscular, a baixa radiodensidade do músculo esquelético (RME) está consistentemente associada a resultados desfavoráveis em pacientes com câncer (MCGOVERN et al., 2021). A redução da RME está amplamente associada à infiltração do tecido adiposo nos músculos, sendo este o fator mais amplamente aceito nesse contexto (POLTRONIERI; PAULA; CHAVES, 2020).

Alguns estudos apontaram que pacientes com massa muscular semelhante, com diferentes níveis de infiltração de gordura no músculo tiveram redução de força muscular, bem como taxas mais altas de fragilidade e comprometimento da função física. Além disso, a baixa RME está associada a um maior risco de mortalidade, sugerindo que um músculo com maior infiltração de gordura está associado à menor sobrevida global. No entanto, os mecanismos fisiológicos para a ocorrência da mioesteatose ainda permanecem obscuros (CAO; GONG; WANG, 2022; ALEIXO et al., 2020).

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Câncer de endométrio

2.1.1 Epidemiologia

Mundialmente, o câncer uterino figura como o sexto tipo mais comum entre as mulheres. Em 2020, aproximadamente 417 mil novos casos foram estimados, apresentando uma taxa de incidência de 8,70 a cada 100 mil mulheres (FERLAY, J. et al., 2021; SUNG, H. et al., 2021). Esse tipo de câncer representa a forma mais prevalente de câncer ginecológico em nações desenvolvidas, contribuindo com quase 5% de todos os casos de câncer e mais de 2% das mortes relacionadas ao câncer feminino em escala mundial (CLARKE et al., 2018).

A incidência está diretamente ligada aos Índices de Desenvolvimento Humano (IDH), sendo que três quartos dos casos ocorrem em países com IDH elevado ou muito elevado. As maiores taxas de incidência são observadas na América do Norte e na Europa, onde a incidência é desproporcionalmente maior em comparação com outros países

desenvolvidos (INCA, 2022), fenômeno atribuído provavelmente às taxas mais elevadas de obesidade (CLARKE et al., 2018). Diferentemente de muitos outros tipos de câncer, a incidência de CE e as taxas de mortalidade associadas têm crescido nos últimos anos, com projeções de aumento nos próximos 10 anos (CLARKE et al., 2018).

No Brasil, excluindo os tumores de pele não melanoma, o CE ocupa a 17ª posição entre os tipos mais comuns de câncer. Entre as mulheres, é o sétimo câncer mais diagnosticado. Em termos de mortalidade no Brasil, em 2020, ocorreram 1.944 óbitos, e a taxa bruta de mortalidade por este tipo de foi de 1,80 por 100 mil mulheres. Quanto à distribuição geográfica, a Região Sudeste (9,39 por 100 mil), ocupa a sexta posição; a Região Centro-Oeste (6,57 por 100 mil), a sétima posição; a Região Nordeste (5,18 por 100 mil), a oitava posição; a Região Norte (2,67 por 100 mil), a décima posição; e, a Região Sul (6,85 por 100 mil), a 12ª posição entre os cânceres mais frequentes. Estima-se que, para o triênio de 2023 a 2025, o Brasil registre 7.840 novos casos de CE, correspondendo a um risco estimado de 7,08 novos casos para cada 100 mil mulheres (INCA, 2022).

2.1.2 Fatores de Risco e Proteção

Vários fatores de risco associados ao CE foram identificados, incluindo obesidade (NJOKU et al., 2022; ONSTAD; SCHMANDT; LU, 2016; GANJU et al., 2019; SETIAWAN et al., 2013; FELIX et al., 2015; SECORD et al., 2016; CAI et al., 2021; KOKTS-PORIETIS et al., 2020), DM (SETIAWAN et al., 2013; FELIX et al., 2015; SECORD et al., 2016; CAI et al., 2021; KOKTS-PORIETIS et al., 2020), HAS (KOKTS-PORIETIS et al., 2020), idade avançada (SETIAWAN et al., 2013; KOKTS-PORIETIS et al., 2020), HAS (KOKTS-PORIETIS et al., 2020), desequilíbrio nas exposições ao estrogênio e à progesterona (NJOKU et al., 2022; KOKTS-PORIETIS et al., 2020), nuliparidade, menarca precoce, menopausa tardia, infertilidade ou falha na ovulação, síndrome dos ovários policísticos, terapia com estrogênio sem reposição, terapia com tamoxifeno, câncer colorretal hereditário sem polipose (NJOKU et al., 2022) e sangramento pós-menopausa (CLARKE et al., 2018). Embora o tabagismo demonstre uma relação inversa com o risco de carcinoma endometrial, as mulheres fumantes podem apresentar tumores em estágios mais avançados e maior mortalidade em comparação às não fumantes (FELIX et al., 2015).

A obesidade é reconhecida como um fator de risco significativo para o CE, com mulheres obesas apresentando uma incidência de dois a cinco vezes maior nesse tipo de câncer. Embora a relação estabelecida entre obesidade, medida pelo índice de massa corporal (IMC), e o aumento do risco de câncer uterino seja bem estabelecida, existem dados contraditórios em relação ao IMC e à sobrevivência em mulheres diagnosticadas com CE (SECORD et al., 2016).

A literatura científica apresenta resultados conflitantes sobre a associação entre IMC e sobrevida em mulheres com CE. Alguns estudos indicam uma melhora na sobrevida, conhecida como "paradoxo da obesidade", ou não mostram diferença na sobrevida entre sobreviventes não obesas e obesas de câncer endometrial (CHAVES, G. V. et al., 2019). No entanto, outros estudos evidenciam uma associação significativa entre IMC e redução na sobrevida (NJOKU et al., 2022; SECORD et al., 2016).

Os elementos predisponentes associados à obesidade que exercem influência na sobrevida de pacientes com câncer de esôfago operam induzindo modificações metabólicas, desregulações hormonais e de fatores de crescimento, juntamente com a promoção de um estado inflamatório crônico que propicia o desenvolvimento tumoral (AVGERINOS et al., 2019). Além disso, entre os sobreviventes de câncer, a obesidade está associada a respostas reduzidas aos tratamentos convencionais, taxas mais elevadas de doença metastática e prognósticos menos favoráveis em comparação com indivíduos com peso normal (O'FLANAGAN; BOWERS; HURSTING, 2015). DM e HAS também podem contribuir para a mortalidade específica por câncer e a mortalidade por todas as causas nessa população. Contudo, o impacto conjunto dessas comorbidades nos resultados de sobrevivência do CE ainda permanece obscuro (KOKTS-PORIETIS et al., 2020).

Por outro lado, existem fatores que desempenham um papel de proteção, tais como: amamentação (ZHAN et al., 2015), consumo de café (CROUS-BOU et al., 2022), atividade física (AGNEW; KITSON; CROSBIE, 2023) e o uso de contraceptivos orais (SETIAWAN et al., 2013; CAI et al., 2021; COLLABORATIVE GROUP ON EPIDEMIOLOGICAL STUDIES ON ENDOMETRIAL CANCER, 2015). Pesquisas recentes indicam que os contraceptivos orais oferecem uma proteção de longo prazo contra o CE. Esses resultados sugerem que, nos países desenvolvidos, aproximadamente 400.000 casos de CE antes dos 75 anos foram prevenidos nos últimos 50 anos (1965-2014) devido ao uso desses contraceptivos (COLLABORATIVE GROUP ON EPIDEMIOLOGICAL STUDIES ON ENDOMETRIAL CANCER, 2015). Além disso,

um estudo revelou uma relação dose-resposta entre o aumento do consumo de café e a redução do risco de CE, respaldando os potenciais benefícios para a saúde associados ao consumo de café, especialmente entre mulheres com índice de massa corporal mais elevado (CROUS-BOU et al., 2022).

2.1.3 Aspectos clínico-patológicos, diagnóstico e tratamento

Os CE são categorizados em diferentes tipos, sendo os principais: tumores epiteliais (como adenocarcinoma endometrióide, mucinoso, seroso, células claras, células mistas, células escamosas, transicionais, pequenas células e indiferenciados), tumores mesenquimais (englobando tumores do estroma, como sarcoma, e do músculo liso endometrial, como leiomiossarcoma) e tumores mistos que apresentam componentes mesenquimal e epitelial (tais como carcinossarcomas, adenosarcoma, carcinofibroma) (SILVERBERG, et al., 2014; HÖHN et al., 2021).

Com base nas diferenças na histologia e nos resultados clínicos, os tumores de endométrio são divididos em dois tipos. Os tumores do tipo I que compreendem a grande maioria dos cânceres endometriais, são principalmente os adenocarcinomas endometrióides, que estão associados à estimulação estrogênica sem reposição e são frequentemente precedidos por hiperplasia endometrial. Os tumores tipo II são predominantemente descritos como independentes de estrogênio, surgindo no endométrio atrófico e decorrente de carcinoma intraepitelial, uma lesão pré-cancerosa. Os tumores do tipo II são geralmente menos diferenciados e têm prognósticos mais desfavoráveis do que os tumores do tipo I, e são responsáveis por um número desproporcional de mortes por câncer endometrial (40% das mortes, enquanto representam apenas 10% a 20% dos casos). As alterações genéticas diversas encontradas nos tumores tipo I e tipo II sugerem que estes subtipos tem etiologias distintas (SETIAWAN et al., 2013).

Dentro da classificação dos tumores mesenquimais, estão os sarcomas. Os sarcomas uterinos constituem um grupo heterogêneo de doenças malignas raras. A maioria (40-50%) são leiomiossarcomas, seguidos por sarcomas estromais endometriais, de baixo grau e de alto grau, bem como sarcomas indiferenciados do útero e adenossarcomas. Tumores individuais, não específicos de órgãos, como neoplasia de células fusiformes rearranjadas por NTRK, tumor primário de células epitelíoides

perivasculares e tumor miofibroblástico inflamatório, são extremamente difíceis de fazer um diagnóstico diferencial (MAYR et al., 2022).

Estudos têm demonstrado que o estadiamento da doença ao diagnóstico impacta em sobrevida. Mulheres diagnosticadas com doença avançada (estágio III/IV) apresentaram risco três vezes maior de morte do que aquelas diagnosticadas com doença em estágio inicial (I/II) (NJOKU et al., 2022). Outro estudo revelou que a sobrevida em cinco anos para pacientes diagnosticadas no estágio I foi quase o dobro daquela observada em pacientes no estágio IV (MONTROYA-GONZÁLEZ; ARIAS-ORTIZ; ARBOLEDA-RUIZ, 2021). Todos esses estudos identificaram o estágio do tumor como um forte fator prognóstico.

Embora não exista atualmente um programa de rastreamento para a detecção do CE, investigações prospectivas estão sendo conduzidas para elucidar estratégias de detecção precoce e medidas preventivas personalizadas, especialmente adaptadas ao risco associado ao CE. Tais estudos têm explorado modelos de rastreamento baseados em biomarcadores, visando mulheres com elevado risco de desenvolver a doença, com foco também em considerações econômicas para viabilizar opções acessíveis e eficazes (SROCZYNSKI et al., 2020). As estratégias preventivas recomendadas incluem a manutenção ou redução do peso, juntamente com a consideração de diversos fatores de estilo de vida modificáveis como o uso regular de contraceptivos hormonais e o aumento dos níveis de atividade física (RUNDLE-THIELE; SHRESTHA; JANDA, 2022).

A cirurgia e se necessário, radioterapia, quimioterapia e/ou braquiterapia pós-operatória resultam em excelente prognóstico, com 90-95% de sobrevida global em 5 anos e taxas de recorrência locorregional de 4 a 8%. Fatores prognósticos são a presença de envolvimento de linfonodos, tipo histológico do tumor (cânceres tipo I e tipo II), invasão do estroma cervical, a profundidade da invasão miométrica e o grau do tumor (TÖRÖK et al., 2020).

2.2 Composição Corporal

2.2.1 Aspectos Gerais da Composição Corporal

A mensuração da composição corporal humana representa métodos objetivos de avaliação nutricional e é de interesse para nutricionistas, profissionais de saúde e

cientistas do esporte. Diante do aumento da prevalência da obesidade e de doenças associadas ao estilo de vida, há uma crescente demanda por métodos de composição corporal com maior sensibilidade e precisão (KURIYAN, 2018). A avaliação da composição corporal fornece dados sobre o estado nutricional e a capacidade funcional do corpo humano, sendo instrumental na nutrição para descrever o crescimento e desenvolvimento desde o nascimento até a idade adulta, além de auxiliar na compreensão das origens do desenvolvimento da saúde e da doença. Isso é fundamental na concepção de estratégias nutricionais e no monitoramento de intervenções terapêuticas (HOLMES; RACETTE, 2021).

Independentemente da gordura corporal, que serve como indicador do armazenamento de energia a longo prazo, a relevância dos músculos esqueléticos é notável. Para compreender o equilíbrio metabólico entre o músculo e os compartimentos de gordura, é essencial a medição da composição corporal. Em situações de câncer, ocorre perda involuntária de peso corporal (>5% ao longo de seis meses), frequentemente associada à perda muscular (KURIYAN, 2018).

A crescente prevalência de obesidade em idosos, acompanhada de sarcopenia (obesidade sarcopênica), atua simultaneamente para aumentar a incapacidade, morbidade e mortalidade. A obesidade sarcopênica está associada a um aumento do declínio funcional, alto risco de doenças e mortalidade (CAO; GONG; WANG, 2022). A medição precisa da massa e força muscular é crucial para identificar indivíduos em risco e planejar intervenções apropriadas. Diversos métodos foram desenvolvidos para determinar a composição corporal, cada um fundamentado em diferentes princípios físicos, utilizando modelos e suposições distintas (SJØBLUM et al., 2016).

2.2.2 Métodos de Avaliação da Composição Corporal

A composição corporal desempenha um papel de ampla relevância no diagnóstico nutricional e refere-se à distribuição compartimental de gordura e músculo dentro do corpo, incluindo volume de tecido adiposo visceral, volume de tecido adiposo subcutâneo abdominal, fração de gordura hepática, volumes de grupos musculares, como músculos da coxa, volumes musculares individuais e infiltração de gordura muscular (WEST et al., 2018).

Embora os métodos antropométricos, como o IMC, circunferências e dobras cutâneas, sejam mais comumente empregados na prática clínica devido à sua praticidade e baixo custo, é importante ressaltar que esses parâmetros fornecem informações não tão precisas quanto os métodos de imagem (O'NEILL et al., 2021).

A densitometria por dupla emissão de raios-X (DEXA), um método indireto, empregado para mensurar a massa mineral óssea e sua densidade, bem como a massa livre de gordura e massa gorda. Esse processo se baseia na atenuação de fótons (raios X), onde os tecidos moles, devido à sua elevada concentração de água e compostos orgânicos, reduzem o fluxo de fótons de forma menos intensa em comparação com o tecido ósseo. Isso resulta em uma distinção mais nítida dos pixels no compartimento ósseo. Portanto, a DEXA é amplamente reconhecida como o método de referência para avaliação do estado mineral ósseo (KASPER et al., 2021).

A bioimpedância elétrica (BIA) representa um método não invasivo e de aplicação acessível, fundamentado no princípio da variabilidade da condutividade da água nos diversos compartimentos corporais. Essa variabilidade é explorada para calcular a água corporal total, a massa gorda e a massa livre de gordura. A técnica envolve a medição da resistência do corpo ao fluxo de corrente elétrica. Nos compartimentos adiposos, observa-se maior resistência devido à baixa condutividade elétrica associada ao baixo volume de água. Em contrapartida, os tecidos musculares, ricos em água e eletrólitos, apresentam boa condutividade elétrica (SEBASTIÁ-RICO et al., 2023).

A análise da composição corporal por meio de métodos de imagem tem sido objeto de crescente investigação, com uma atenção cada vez maior dedicada à sua aplicação prática na área clínica. A técnica de ressonância magnética proporciona imagens tomográficas com elevado contraste de tecidos moles, viabilizando a quantificação dos volumes de gordura e músculo em compartimentos específicos. Em particular, os métodos Dixon, que geram imagens co-registradas de água e gordura, simplificam a distinção entre os compartimentos de tecido adiposo e magro. A aquisição de imagens de todo o corpo, com resolução espacial adequada, é alcançável em 6 a 8 minutos em sistemas de scanner modernos, mediante o emprego de protocolos especializados de composição corporal atualmente disponíveis (WEST et al., 2018).

A ultrassonografia é uma técnica de imagem não ionizante que fornece avaliação dinâmica de estruturas de tecidos moles, é portátil e acessível. Além disso, o ultrassom demonstrou ser confiável para avaliar com precisão (pequenos) grupos musculares (NIJHOLT et al., 2017).

O uso da tomografia computadorizada (TC) tem suscitado significativo interesse no que concerne à sua aplicabilidade na previsão de desfechos prognósticos. Na última década, observou-se um volume considerável de pesquisas explorando a correlação entre o volume de músculo esquelético (ME) e a radiodensidade muscular em pacientes com câncer, abrangendo diversos subtipos histológicos e modalidades terapêuticas. A ampliação do número de estudos que investigam a análise e os resultados da composição corporal com base na TC é atribuível à crescente importância atribuída à composição corporal, ao uso rotineiro da TC no estadiamento de tumores e aos avanços no *software* de computador destinados a realizar tal análise (KLASSEN et al., 2020; ADDISON et al., 2014).

Apesar da existência de diversos métodos para avaliação do ME, as análises pela TC, de cortes transversais da terceira vértebra lombar (L3), é considerado o método de referência no contexto oncológico. As imagens obtidas pela TC não apenas estão prontamente disponíveis para a maioria dos pacientes (ADDISON et al., 2014).

Dentro deste método de avaliação, a determinação e distinção dos tecidos é baseada nas diferenças de radiodensidade tecidual (32), a partir do qual, um programa de computador reconstrói imagens transversais, representadas por um mapa de pixels (ou elementos de imagens). Cada pixel é caracterizado por um coeficiente de atenuação linear expresso em Unidades Hounsfield (UH). Internacionalmente, a água é estabelecida como 0 UH e o ar como -1000 UH. O tecido adiposo exibe uma radiodensidade inferior, resultando em valores de UH negativos, enquanto o ME apresenta valores de UH mais elevados (PRADO; HEYMSFIELD, 2014).

A TC possibilita a segmentação dos tecidos, permitindo a obtenção de medidas da área transversal de cada um. Esse método pode ser empregado para quantificar depósitos macroscópicos de gordura intermuscular e a média de RME. Ao avaliar a radiodensidade da área de secção transversal do músculo, é comum utilizar faixas de Unidades Hounsfield (UH) predefinidas. Para delimitar o tecido adiposo intermuscular, são tipicamente adotadas faixas de -190 a -30 UH; enquanto para o tecido muscular, a faixa usualmente empregada é de -29 a +150 UH (MITSIOPOULOS et al., 1998).

A TC avalia a quantidade de tecido adiposo e de ME, permitindo também a diferenciação entre os diferentes tipos de tecido adiposo (visceral, subcutâneo e intramuscular). Além disso, a mesma é capaz de determinar a integridade muscular, tornando-a uma ferramenta amplamente utilizada na detecção da depleção muscular

(miopenia), mesmo em pacientes com peso corporal normal ou excesso de adiposidade (CRUZ-JENTOFT et al., 2019).

2.2.3 Redução do Músculo Esquelético

O Índice de Músculo Esquelético (IME) reflete a depleção de ME, sendo calculado a partir da área do ME em cm² (obtida por meio de *softwares* especializados) dividida pela estatura em m² (CRUZ-JENTOFT et al., 2019).

A sarcopenia é uma condição caracterizada por uma perda progressiva de massa e função muscular e tem sido associada a vários resultados adversos à saúde, incluindo fraturas, declínio funcional e mortalidade. Embora seja mais comum em indivíduos idosos, a sarcopenia também pode se iniciar na meia-idade e tornar-se prevalente em determinadas populações, como aquelas afetadas por câncer, disfunção renal, doença hepática e distúrbios metabólicos (YUAN; LARSSON, 2023).

Diversos algoritmos foram propostos para a caracterização da sarcopenia. Em 2010, o Grupo de Trabalho Europeu sobre Sarcopenia em Pessoas Idosas estabeleceu a definição de sarcopenia como uma condição marcada pela combinação de baixa massa magra e baixa força (expressa pela força de prensão) ou baixa função (avaliada pela velocidade de marcha). O Projeto Sarcopenia da Fundação para os Institutos Nacionais de Saúde, com base em dados, delineou, em 2014, a sarcopenia como apresentando fraqueza na força de prensão e baixa massa magra ajustada pelo IMC (WESTBURY et al., 2023). O Grupo de Trabalho Europeu sobre Sarcopenia em Idosos (EWGSOP), vincula a sarcopenia ao declínio da massa muscular e comprometimento da função muscular (força ou desempenho) (HE et al., 2023). A definição revisada em 2019 (EWGSOP2) coloca a força como o principal componente da sarcopenia, definindo-a como: provável sarcopenia (baixa força); sarcopenia (baixa força e massa magra) e sarcopenia grave (baixa força, massa magra e função prejudicada). Esta revisão de definição também enfatiza a qualidade muscular, uma vez que ela é modificada na condição de sarcopenia (WESTBURY et al., 2023).

É importante salientar que muitos estudos empregam o termo sarcopenia para caracterizar a diminuição do ME, contudo, a maioria não incorpora a avaliação simultânea da força muscular. Diante disso, foi proposto a adoção do termo miopenia para descrever

especificamente a perda de massa muscular, enfatizando a necessidade de considerar a força muscular como parte integrante da condição (FEARON; EVANS; ANKER, 2011).

A sarcopenia é considerada primária ou relacionada à idade, e secundária quando uma causa específica (principalmente impulsionada por processos inflamatórios) é evidenciada. O câncer é frequentemente reconhecido como uma das principais causas de sarcopenia secundária. Uma metanálise recente demonstrou que a sarcopenia está associada à mortalidade na maioria dos tipos de câncer, exceto cânceres relacionados a hormônios (câncer de mama, câncer de ovário e câncer de próstata) e cânceres hematopoiéticos. Além disso forneceu evidências robustas de que a massa magra é um importante fator prognóstico de mortalidade no paciente oncológico (AU et al., 2021). A presença de sarcopenia está associada a taxas reduzidas de sobrevivência, complicações pós-operatórias e toxicidades relacionadas à quimioterapia durante o curso do tratamento (COUDERC et al., 2023).

Outra pesquisa evidenciou que a redução da massa muscular está correlacionada com resultados adversos, tanto no que diz respeito à sobrevida quanto à qualidade de vida, além de impactar a tolerância aos tratamentos oncológicos. Foi observado que a diminuição do ME durante a quimioterapia está ligada a um prognóstico desfavorável, independentemente das alterações no IMC (LIN et al., 2022). Estudos também indicaram que a sarcopenia estava presente em todas as faixas de IMC, abrangendo desde os níveis mais baixos até os mais altos. Dessa forma, a sarcopenia pode coexistir com a obesidade, sendo designada como obesidade sarcopênica. A combinação desses dois fatores negativos pode exacerbar os desfechos clínicos em pacientes com câncer (PRADO; HEYMSFIELD, 2014; PRADO et al., 2012).

A sarcopenia demonstrou estar significativamente correlacionada com desfechos desfavoráveis em diversos tipos de câncer, incluindo colorretal, cabeça e pescoço, pulmão, urotelial, hematológicos, câncer de mama e câncer de ovário (HE et al., 2023; MEYER; WIENKE; SUROV, 2022). Em um estudo conduzido por Meyer et al. (2022), a sarcopenia foi identificada como um marcador prognóstico relevante para a sobrevivência em pacientes com câncer gástrico submetidos à quimioterapia paliativa. Além disso, Gan H et al. (2023) destacaram que tanto a redução da massa muscular esquelética quanto a baixa qualidade muscular (radiodensidade do ME) estavam associadas a uma menor sobrevida a longo prazo em pacientes com câncer de pâncreas. Adicionalmente, a sarcopenia foi correlacionada significativamente com o aumento do risco de várias condições, como disfagia, comprometimento cognitivo, HAS, DM,

osteoporose, doença hepática gordurosa não alcoólica e depressão (BULLOCK et al., 2020).

Dado que a compreensão exata da patogênese da sarcopenia ainda é limitada e não há tratamentos farmacêuticos específicos disponíveis atualmente, a identificação de fatores associados potencialmente modificáveis à sarcopenia assume um papel crucial. Isso viabiliza a aplicação precoce de intervenções eficazes visando à redução da sarcopenia e dos eventos adversos a ela vinculados (BULLOCK et al., 2020).

2.2.4 Baixa Radiodensidade do Músculo Esquelético

A baixa RME, também conhecida como miosteatose, é o acúmulo de gordura intramuscular, que leva a perda da qualidade muscular. Até o momento, há uma limitada disponibilidade de descrições histológicas e bioquímicas que possam elucidar os componentes moleculares específicos que contribuem para a alteração na RME. Contudo, evidências indicam que a baixa RME está associada à resistência à insulina, perfis lipídicos desfavoráveis, aumento do risco de fraturas, redução da força muscular, além de uma diminuição na massa muscular esquelética. Isso resulta em perfis metabólicos e catabólicos distintos quando comparados com a sarcopenia isoladamente (MUESKE et al., 2019).

O conceito de mioesteatose refere-se à presença de diversos depósitos adiposos no ME, abrangendo o tecido adiposo intermuscular, localizado entre os grupos musculares e sob a fáscia; o tecido adiposo intramuscular, encontrado dentro do próprio músculo; e os lipídios intra-miocelulares (CORREA-DE-ARAUJO et al., 2020). Existem várias terminologias utilizadas para descrever a baixa RME, incluindo atenuação de massa muscular, miosteatose, má qualidade da massa muscular, tecido adiposo intramuscular e massa muscular com infiltração de gordura. Essa falta de padronização dificulta a pesquisa na literatura e a comparação dos resultados entre estudos (POLTRONIERI; PAULA; CHAVES, 2020).

Diversas pesquisas evidenciaram que, independentemente do IMC ou da gordura corporal total, as mulheres apresentam níveis mais elevados de baixa RME em comparação aos homens (ANDERSON et al., 2013). Em contraste, outros estudos não identificaram uma interação significativa entre idade e sexo, sugerindo que o

envelhecimento por si só pode não ser um fator determinante para a disparidade na RME entre os gêneros. A influência da raça e etnia na RME ainda não é completamente compreendida (XIAO et al., 2018).

A biópsia muscular é considerada o padrão-ouro para o diagnóstico de mioesteatose; no entanto, a TC oferece uma abordagem indireta para inferir o conteúdo de triglicerídeos nos músculos (MITSIOPOULOS et al., 1998).

Até o momento, as investigações que abordam o impacto da baixa RME nos desfechos do câncer baseiam-se principalmente na comparação dos valores médios de atenuação da radiodensidade. Nesse contexto, presume-se que médias de atenuação baixas indicam uma maior infiltração de tecido adiposo no músculo. Recentemente, uma abordagem alternativa foi proposta, envolvendo a classificação da média de RME. Essa classificação segmenta a faixa de UH do ME, que varia de -29 a +150 UH, em subfaixas de radiodensidade baixa ou alta. A aplicação dessa metodologia demonstrou ser mais adequada para prever desfechos cirúrgicos significativos em pacientes com câncer ginecológico (DE PAULA et al., 2017; DE PAULA; RODRIGUES; CHAVES, 2019).

Há evidências sugerindo que pacientes com câncer apresentam uma maior suscetibilidade à infiltração no ME. Essa propensão é resultado da combinação de fatores de risco, tanto modificáveis quanto não modificáveis, tais como sexo, idade, estado hormonal e nutricional, juntamente com condições associadas ao câncer, incluindo inflamação, estresse oxidativo, catabolismo muscular, entre outros (SCOPEL POLTRONIERI; PAULA; CHAVES, 2021).

Estudos atuais têm associado a baixa média de RME a menor sobrevida, resultados cirúrgicos desfavoráveis e maior incidência de toxicidade durante o tratamento do câncer. Em uma metanálise recente envolvendo pacientes com câncer gastrointestinal, mostrou que a presença combinada de sarcopenia e mioesteatose em pacientes com câncer causou um risco maior de mortalidade do que qualquer uma delas isoladamente (WANG et al., 2021).

2.2.5 Alterações de Parâmetros de Músculo Esquelético e Sobrevida

O IME reduzido tem sido correlacionado a resultados adversos em pacientes com câncer, englobando aumento da taxa de mortalidade, maior incidência de toxicidade ao tratamento, complicações infecciosas pós-operatórias e prolongamento do tempo de

internação hospitalar. Diante disso, destaca-se a relevância de identificar e quantificar essa alteração na composição corporal (SASAKI et al., 2019).

Pesquisas recentes evidenciaram que a sarcopenia atuou como um preditor significativo para a sobrevida global, sobrevida livre de doença e complicações pós-operatórias em pacientes diagnosticados com câncer de esôfago e colorretal. Estudos direcionados na prevenção da sarcopenia durante o período pré-operatório desempenharão um papel crucial na determinação da eficácia de intervenções nutricionais (DI GIORGIO et al., 2022; JOGIAT et al., 2022).

Um estudo recente demonstrou que um elevado nível de massa muscular foi associado a uma melhor sobrevida global em pacientes com câncer de próstata, independentemente da fase do tratamento. Isto pode estar relacionado com os numerosos benefícios da massa muscular na saúde metabólica, como a regulação e mobilização de células natural killer para o tumor, ou mesmo a alteração de outros biomarcadores associados à biologia do tumor. Além disso, o autor sugere que a interferência entre o músculo e outros órgãos também surge como um mecanismo potencial pelo qual o sistema músculo esquelético suprime o crescimento do câncer e, portanto, aumenta a sobrevida global (LOPEZ et al., 2021).

Choi et al (2015), em sua pesquisa com pacientes com câncer de pâncreas demonstrou que a diminuição do IME durante a quimioterapia estava associada à pior sobrevida. Os pacientes sarcopênicos do sexo masculino no momento do diagnóstico tiveram sobrevida significativamente menor, independentemente do IMC inicial. Além disso, a mudança do IMC durante a quimioterapia não influenciou na sobrevida desses pacientes.

Em estudos que investigaram o IME em conjunto com a média de RME, foram obtidos resultados diferentes. Uma recente metanálise não evidenciou uma associação significativa entre baixo IME e sobrevida global em pacientes com câncer de ovário. Contrariamente, embora a qualidade da evidência tenha sido considerada baixa, observou-se uma associação significativa entre baixa RME e menor sobrevida geral (CHOI et al., 2015). Esses achados são similares aos de um estudo realizado em pacientes com câncer de pulmão, o qual indicou que a RME era prognóstica de forma independente para a sobrevivência, enquanto o IME não apresentava essa relação (RINNINELLA et al., 2020).

Os mecanismos subjacentes pelos quais a sarcopenia amplifica o risco de mortalidade permanecem pouco esclarecidos. Recentemente, além da liberação de

glutamina do músculo e seu envolvimento na produção de células imunológicas de divisão rápida, diversas moléculas sinalizadoras, denominadas citocinas, como IL-6, IL-8, IL-15, fator de crescimento de fibroblastos entre outras, foram identificadas como produzidas durante a contração das fibras musculares, desempenhando papel na regulação das funções metabólicas e endócrinas (CHOI et al., 2015). O ME, representando 40-50% do peso corporal, exibe uma alta capacidade metabólica, consumindo 20% do gasto energético em repouso. No entanto, na condição de atrofia muscular, há uma redução no gasto energético e uma propensão ao aumento na deposição de gordura. A diminuição da massa muscular e a disfunção contrátil contribuem para a limitação do crescimento celular, resistência à insulina e disfunção imunológica, mediadas por citocinas inadequadas e comprometimento no metabolismo de aminoácidos em pacientes com sarcopenia (DEMONTIS et al., 2013).

Do ponto de vista clínico, é reconhecido que a elevada suscetibilidade a infecções, lesões musculoesqueléticas e outras morbidades pode contribuir para a redução da sobrevida em pacientes diagnosticados com sarcopenia. Outro aspecto desfavorável associado à sarcopenia é a interrupção prematura do tratamento devido ao aumento da toxicidade relacionada à quimioterapia (OLIVIER HUIILLARD et al., 2013). Dado que a dosagem de agentes quimioterápicos é geralmente determinada pela área de superfície corporal ou peso corporal, pacientes com sarcopenia, que podem apresentar massa corporal magra semelhante à de pacientes com baixo peso, têm maior propensão a experimentar toxicidades decorrentes da quimioterapia. Diante do ciclo vicioso estabelecido pela sarcopenia e seu impacto adverso na morbidade e mortalidade, intervenções oportunas visando aumentar a atividade física e a carga muscular podem se mostrar benéficas para a sobrevivência de pacientes com câncer (CHOI et al., 2015).

3. JUSTIFICATIVA

Estudos têm demonstrado que a baixa quantidade e a infiltração de gordura no ME são fatores determinantes para piores desfechos clínicos e cirúrgicos de pacientes com câncer (PRADO; HEYMSFIELD, 2014; PRADO et al., 2012; BULLOCK et al., 2020; MEYER; WIENKE; SUROV, 2022).

A fundamentação para este estudo reside na necessidade de investigar e compreender possíveis disparidades na prevalência de miopenia e baixa média de RME em pacientes diagnosticadas com dois subtipos específicos de CE, sarcoma e adenocarcinoma, que notoriamente apresentam diferenças em relação às características patológicas, agressividade e fatores prognósticos (AKAHIRA et al., 2016). O uso da TC como ferramenta de análise desses parâmetros oferece uma abordagem precisa e abrangente. A identificação de diferenças nessas características entre os subtipos tumorais pode ter implicações significativas na personalização de estratégias de tratamento e prognóstico.

Assim, diante do efeito adverso de um músculo em baixa quantidade e/ou qualidade no prognóstico dessas pacientes, a exploração dos fatores relacionados à quantidade e qualidade do ME, bem como a compreensão da distribuição dos componentes da composição corporal, fornecerá alicerces para investigações futuras. Especialmente, estudos que tenham por objetivo desenvolver estratégias de intervenção focadas na melhoria desses parâmetros, conseqüentemente, visando determinar um prognóstico mais favorável nessa população.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral

Avaliar o valor prognóstico da miopenia e baixa média de RME, avaliados pela TC, na sobrevida global de pacientes com dois subtipos de CE.

4.2 Objetivos Específicos

- Caracterizar o perfil demográfico e clínico de pacientes com CE de acordo com o subtipo histológico (adenocarcinoma ou sarcoma).
- Identificar se há diferença nos parâmetros do ME e IMC nos dois tipos histológicos (sarcoma e adenocarcinoma).
- Avaliar quais as variáveis sociodemográficas e clínico-patológicas estão associadas aos parâmetros de ME em pacientes com CE.
- Investigar a influência dos diferentes parâmetros do ME, de acordo com o tipo histológico (adenocarcinoma ou sarcoma), na predição da sobrevida global de pacientes com CE.

5. MÉTODOS

População e desenho do estudo

Foi realizado um estudo observacional retrospectivo que incluiu pacientes com CE, matriculadas no período de 1 de outubro de 2008 a 31 de dezembro de 2017, em um instituto de referência para o tratamento de câncer no Brasil.

Critérios de Inclusão e Exclusão

Foram incluídas pacientes que possuíam idade acima de 20 anos e imagens de TC na altura da terceira vértebra lombar (L3) anterior ao tratamento ou até 15 dias após o início da primeira terapêutica. Foram excluídas aquelas pacientes que realizaram tratamento oncológico prévio, possuíam tumores sincrônicos ou história progressa de câncer.

A partir de uma coorte principal foram selecionadas apenas as pacientes com confirmação histológica de sarcoma uterino, e pareadas com pacientes com adenocarcinoma subtipo endometrióide, as quais deveriam ter mesma idade, IMC dentro da mesma faixa e a presença ou ausência de DM.

Dados sociodemográficos e clínico-patológicos

Em prontuário médico foram coletadas as variáveis idade, clínico-patológicas (tipo e subtipo histológico, grau de diferenciação, estadiamento do tumor, comorbidades, recidiva de doença e glicemia), além de sobrevida em cinco anos. O estadiamento seguiu os critérios estabelecidos pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia para CE (PECORELLI, 2009).

Foram coletados também os dados antropométricos de peso e altura e a partir destes calculado IMC e classificado segundo a Organização Mundial de Saúde (2000): $IMC \leq 18,49 \text{ kg/m}^2$ (baixo peso), $18,50-24,99 \text{ kg/m}^2$ (peso adequado), $25-29,99 \text{ kg/m}^2$ (sobrepeso) e $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (obesidade).

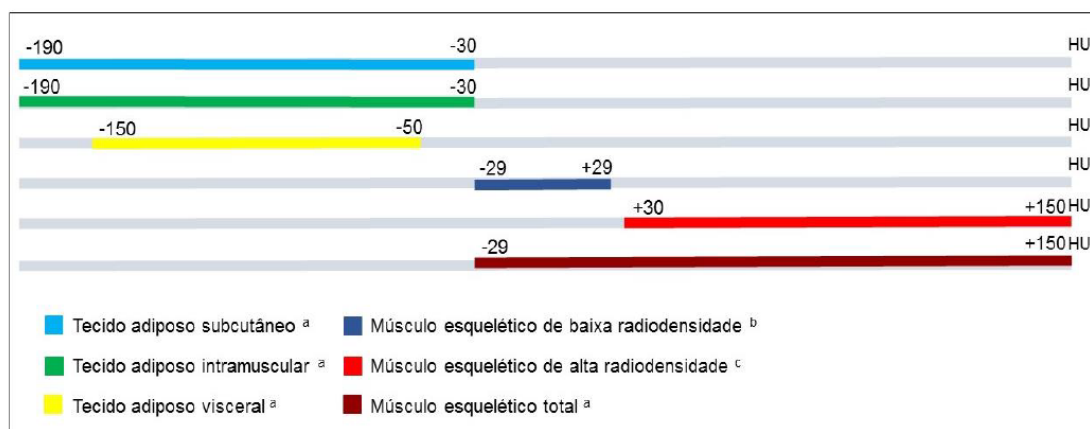
Avaliação da composição corporal por tomografia computadorizada

Para avaliação da composição corporal foram utilizadas imagens transversais da L3 que exibiam mais claramente ambos os processos transversos vertebrais. A imagem selecionada para análise deveria ter qualidade suficiente para análise do ME, portanto: (1) sem artefatos, (2) nenhum corte do músculo e (3) clara diferenciação entre músculo e

tecido circundante. O *software SliceOmatic* versão 5.0 (Tomovision, Canada) foi utilizado para auxiliar na avaliação das imagens. O mesmo permite a demarcação específica dos tecidos, expressa em UH.

Para avaliação do ME foi considerada toda a área muscular da região abdominal (músculo psoas, para-espinais, quadrado lombar, abdominal transverso, oblíquo interno e externo e o reto abdominal). Posteriormente, para sua identificação e quantificação foram utilizadas as seguintes faixas de radiodensidade: ME total: -29 a +150 UH (MITSIOPOULOS et al., 1998) e ME de alta radiodensidade: +30 a +150 UH (DE PAULA et al., 2017; DE PAULA; RODRIGUES; CHAVES, 2019), conforme ilustrado na Figura 1.

Figura 1: Faixas de radiodensidade para demarcação dos tecidos adiposo e muscular esquelético no corte transversal da terceira vértebra lombar.



Fonte: (PAULA, 2019).

A partir da densidade de cada pixel da área do ME total foi avaliado a média de RME, expressa em UH. Comumente adota-se que uma baixa média de RME consiste em alta infiltração de gordura no tecido muscular, ao passo que o ME de alta radiodensidade (IMEAR) representa a área com menor infiltração de gordura, expresso em cm^2/m^2 (DE PAULA et al., 2017).

Os valores das faixas de classificação do IME foram definidos pelos tercís fornecidos pela análise da amostra. Menores IME, média de RME e IMEAR foram definidos de acordo com os primeiros tercís de cada parâmetro (Quadro 1).

Quadro 1: Resumo das variáveis de composição corporal por tomografia computadorizada (TC).

Descrição	Variável	Classificação histológica	
		Adenocarcinoma	Sarcoma
Área do ME	IME (cm ² /m ²)	Tercil 1: ≤40,80 Tercil 2: 40,81-46,11 Tercil 3: ≥46,12	Tercil 1: ≤38,31 Tercil 2: 38,32-45,50 Tercil 3: ≥45,51
Radiodensidade do ME	Média de RME (UH)	Tercil 1: ≤24,00 Tercil 2: 24,01-31,69 Tercil 3: ≥31,70	Tercil 1: ≤24,70 Tercil 2: 24,71-28,93 Tercil 3: ≥28,94
	IMEAR (cm ² /m ²)	Tercil 1: ≤18,81 Tercil 2: 18,82-24,82 Tercil 3: ≥24,83	Tercil 1: ≤16,52 Tercil 2: 16,53-23,20 Tercil 3: ≥23,21

Abreviações: HR, Hazard ratio; IME, Índice de Músculo Esquelético; RME, Radiodensidade do Músculo Esquelético; IMEAR, Índice de Músculo Esquelético de Alta Radiodensidade; ME, Músculo esquelético.

Análise Estatística

Os dados categóricos (características sociodemográficas e clínico-patológicas) foram expressos em proporção e estratificados entre sarcoma e adenocarcinoma, sendo a diferença entre estas testadas utilizando o Teste Qui-quadrado de Pearson ou o teste exato de Fisher. A simetria da curva de normalidade das variáveis foi avaliada por comparação entre os valores de média e mediana de cada variável, pela confecção de histogramas e através do teste de Kolmogorov-Smirnov, identificando-se distribuição normal para todas as variáveis numéricas, exceto o IMC.

Para a avaliação da composição corporal e do IMC dos diferentes tipos histológicos (sarcoma e adenocarcinoma) foi utilizado o teste-t Student e o teste de Mann-Whitney.

A mediana de sobrevida em cinco anos foi avaliada pelo método de Kaplan-Meier. O teste de *log-rank* foi utilizado para comparação da sobrevida mediana. Aquelas que permaneceram vivas dentro de 1825 dias (cinco anos) com base na data do primeiro tratamento oncológico foram censuradas. A regressão logística de Cox foi utilizada para avaliação da sobrevida global. A análise univariada de Cox foi executada, e todas as variáveis que apresentaram $p < 0,20$ ou que possuíam plausibilidade biológica para fins prognósticos ou de interferência foram incluídas no modelo ajustado. Para realizar as análises estatísticas foi utilizado o programa estatístico *Statistical Package for Social*

Sciences versão 22.0, SPSS (Chicago-EUA). Todas as análises que apresentaram o p-valor menor que 0,05 foram consideradas estatisticamente significativas.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Instituto Nacional do Câncer, protocolo número 466.070/2013. O trabalho foi desenvolvido de acordo com os critérios de qualidade estabelecidos na Declaração STROBE (do inglês, *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*).

6. RESULTADOS

O estudo envolveu a análise de 156 pacientes diagnosticadas com CE, categorizadas de acordo com o subtipo da doença: adenocarcinoma (n=79) e sarcoma (n=77). As características sociodemográficas e clínico-patológicas estão apresentadas na Tabela 1. A distribuição dos estadiamentos mais avançados (III e IV) foi predominante. Em relação ao grau de diferenciação tumoral, observou-se uma predominância de tumores de grau III em pacientes com sarcoma, enquanto aquelas com adenocarcinoma frequentemente apresentaram tumores de grau II. A incidência de recidiva da doença foi significativamente observada em uma proporção majoritária de pacientes em ambos os subtipos, sendo mais prevalente nos pacientes com adenocarcinoma (62%).

Tabela 1: Características sociodemográficas e clínico-patológicas da população de estudo (n=156).

Características	Total n (%)	Sarcoma n (%)	Adenocarcinoma n (%)	p-valor
Idade				
< 65 anos	77 (49,4)	39 (50,6)	38 (49,4)	0,873*
≥ 65 anos	79 (50,6)	38 (48,1)	41 (51,9)	
Estadiamento				
I	47 (34,1)	16 (34,0)	31 (66,0)	0,012
II	19 (13,8)	7 (36,4)	12 (63,2)	
III	44 (31,8)	22 (50,0)	22 (50,0)	
IV	28 (20,3)	7 (25,0)	21 (75,0)	
Grau de diferenciação				
I	21 (16,8)	3 (14,3)	18 (85,7)	0,000
II	36 (28,8)	3 (8,3)	33 (91,7)	
III	68 (54,4)	47 (69,1)	21 (30,9)	
Diabetes Mellitus				
Sim	46 (29,5)	23 (50,0)	23 (50,0)	1,000
Não	110 (70,5)	54 (49,1)	56 (50,9)	
Hipertensão Arterial Sistêmica				
Sim	108 (69,2)	57 (52,8)	51 (47,2)	0,227*
Não	48 (30,8)	20 (41,7)	28 (58,3)	
Recidiva de doença				
Sim	108 (77,7)	41 (38,0)	67 (62,0)	0,004*
Não	31 (22,3)	21 (67,7)	10 (32,3)	
Glicemia				
Até 99 mg/dl	59 (46,1)	35 (59,3)	24 (40,7)	0,159
≥ 100 mg/dl	69 (53,9)	32 (46,4)	37 (53,6)	
IMC				
< 18,49 kg/m ²	21 (3,8)	11 (52,4)	10 (47,6)	0,865
18,5 a 24,99 kg/m ²	43 (17,9)	19 (44,2)	24 (55,8)	
25,0 a 29,99 kg/m ²	30 (24,4)	16 (53,3)	14 (46,7)	
> 30,0 kg/m ²	62 (35,9)	31 (50,0)	31 (50,0)	
IME (cm²/m²)				
Tercil 1	51 (32,7)	24 (47,1)	27 (52,9)	0,628
Tercil 2	52 (33,3)	24 (46,2)	28 (53,8)	
Tercil 3	53 (34,0)	29 (54,7)	24 (45,3)	
Média de RME (UH)				
Tercil 1	52 (33,3)	31 (59,6)	21 (40,4)	0,141
Tercil 2	52 (33,3)	21 (40,4)	31 (59,6)	
Tercil 3	52 (33,3)	25 (48,1)	27 (51,9)	
IMEAR (cm²/m²)				
Tercil 1	52 (33,3)	24 (46,2)	28 (53,8)	0,332
Tercil 2	52 (33,3)	23 (44,2)	29 (55,8)	
Tercil 3	52 (33,3)	30 (57,7)	22 (42,3)	

*Teste exato de Fisher. IME, Índice de Músculo Esquelético; RME, Radiodensidade do Músculo Esquelético; IMEAR, Índice de Músculo Esquelético de Alta Radiodensidade, IMC; Índice Massa Corporal.

Na comparação dos parâmetros do ME e do IMC entre os subtipos estudados, os pacientes diagnosticados com adenocarcinoma evidenciaram índices superiores de

IMEAR (21,9 cm²/m²) em comparação com aqueles diagnosticados com sarcoma (19,6 cm²/m²). No entanto, para os demais parâmetros (IME, Média de RME e IMC), não foram detectadas diferenças significativas entre os valores das pacientes com adenocarcinoma vs. sarcoma (Tabela 2).

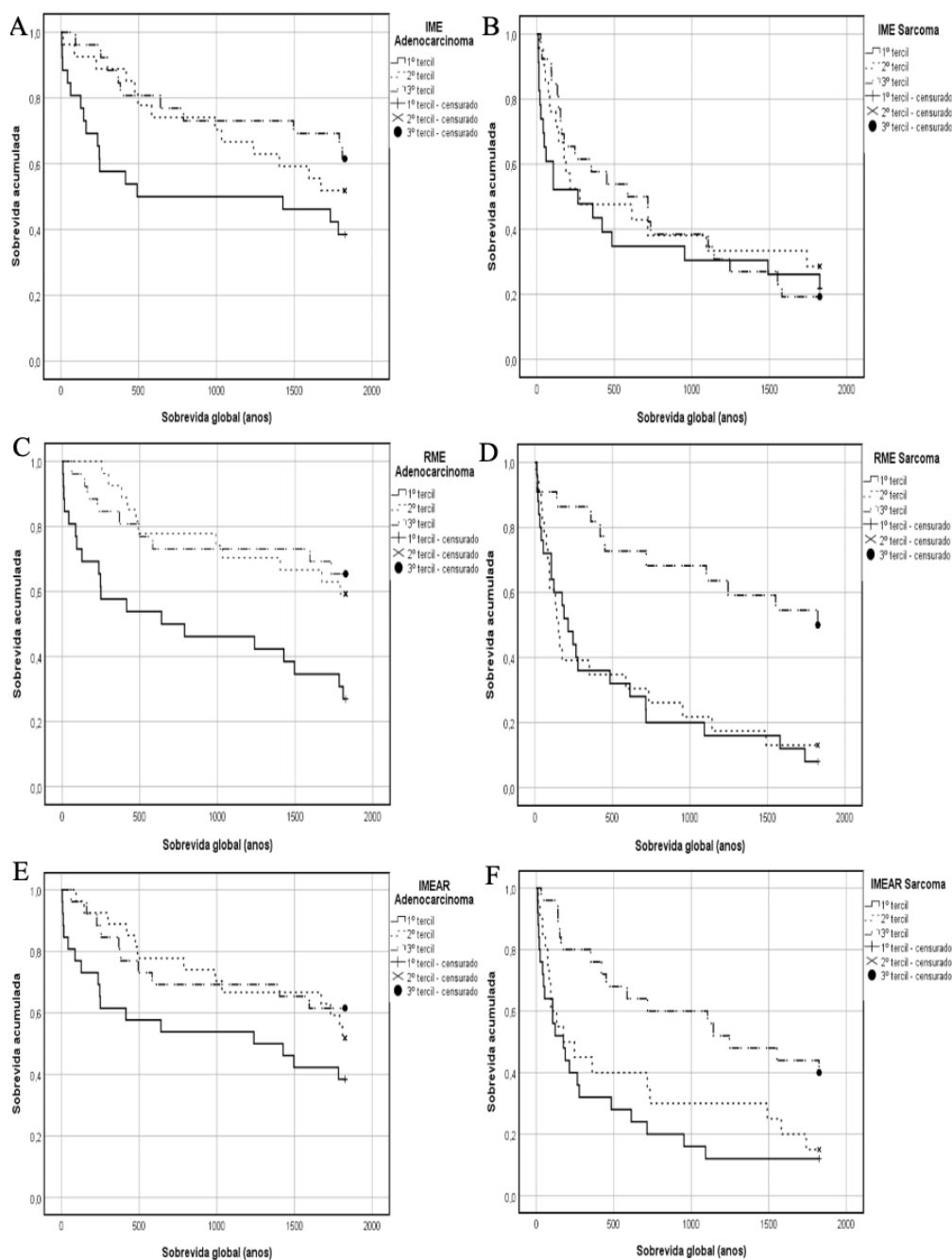
Tabela 2: Parâmetros do músculo esquelético e IMC de acordo com os tipos histológicos (sarcoma e adenocarcinoma).

	Sarcoma	Adenocarcinoma	p-valor
IME (cm²/m²)	42,2 (8,4)*	44,1 (7,2)*	0,137
Média de RME (UH)	26,6 (7,1)*	28,1 (9,3)*	0,242
IMEAR (cm²/m²)	19,6 (6,7)*	21,9 (7,7)*	0,046
IMC (kg/m²)	28,3 (23,6-34,1)**	27,3 (23,5-34,0)**	0,702

* Teste t (média/DP) **Mann-Whitney (mediana/intervalo interquartil). IME, Índice de Músculo Esquelético; RME, Radiodensidade do Músculo Esquelético; UH, Unidades Hounsfield; IMEAR, Índice de Músculo Esquelético de Alta Radiodensidade; IMC, Índice de Massa Corporal.

Em relação à sobrevida em cinco anos, a média de sobrevida de todo o grupo foi de 1093 dias (aproximadamente 3 anos), A taxa de sobrevida de toda a amostra foi de 59%. Na análise de Kaplan-Meier, pacientes do subtipo adenocarcinoma com altos valores de IME e média de RME e do subtipo sarcoma, altos valores de média de RME e IMEAR, tiveram maior sobrevida em cinco anos em comparação aos que apresentavam baixos valores. Em contraste, o IME das pacientes com sarcoma e o IMEAR das pacientes com adenocarcinoma não foram estatisticamente significativos (Figura 2).

Figura 2. Curva de Kaplan Meier para sobrevida global em cinco anos.



(A) IME Adenocarcinoma; (B) IME Sarcoma; (C) Média de RME Adenocarcinoma; (D) Média de RME Sarcoma; (E) IMEAR Adenocarcinoma; (F) IMEAR Sarcoma.

IME, Índice de Músculo Esquelético; RME, Radiodensidade do Músculo Esquelético; IMEAR, Índice de Músculo Esquelético de Alta Radiodensidade

Log-Rank (Mantel-Cox)

A: 1° tercil vs 2° tercil= 0,178; 1° tercil vs 3° tercil= **0,040**; 2° tercil vs 3° tercil= 0,483.

B: 1° tercil vs 2° tercil= 0,429; 1° tercil vs 3° tercil= 0,568; 2° tercil vs 3° tercil= 0,856.

C: 1° tercil vs 2° tercil= **0,006**; 1° tercil vs 3° tercil= **0,005**; 2° tercil vs 3° tercil= 0,773.

D: 1° tercil vs 2° tercil= 0,857; 1° tercil vs 3° tercil= **0,000**; 2° tercil vs 3° tercil= **0,001**.

E: 1° tercil vs 2° tercil= 0,149; 1° tercil vs 3° tercil= 0,073; 2° tercil vs 3° tercil= 0,652.

F: 1° tercil vs 2° tercil= 0,407; 1° tercil vs 3° tercil= **0,001**; 2° tercil vs 3° tercil= **0,02**.

Em adição, na aplicação do modelo de regressão de Cox, a análise multivariada mostrou resultados semelhantes entre pacientes com sarcoma e adenocarcinoma. Quando comparado com o grupo de referência (3º tercil), a HR para mortalidade foi significativamente maior no grupo com menor média de RME e IMEAR, tanto nas pacientes com sarcoma (Média de RME: HR, 4,34; IC 95%, 1,01-18,54/ IMEAR: HR, 4,52, IC 95% 1,26-16,23), quanto no adenocarcinoma (Média de RME: HR, 7,55; IC 95%, 2,13-26,74/ IMEAR: HR, 6,69, IC 95% 1,62-27,66). Além disso, a idade avançada (HR, 1,53; IC 95%, 1,01-2,32) e a ocorrência de recidiva (HR 3,28; IC 95% 2,05-5,26) também aumentaram significativamente o risco de mortalidade em cinco anos (Tabela 3).

Tabela 3: Fatores preditivos associados à sobrevida global em cinco anos de pacientes com CE.

Variáveis	Análise Univariada			Análise Multivariada		
	HR	95% IC	p-valor	HR	95% IC	p-valor
Idade (anos)^{bc}						
<65	Ref.	-	-	Ref.	-	-
≥65	1,53	1,01-2,32	0,043	1,66	0,93-2,97	0,083
Tipo Histológico^{bc}						
Adenocarcinoma	Ref.	-	-	Ref.	-	-
Sarcoma	2,27	1,50-3,44	0,000	1,36	0,64-2,88	0,414
Grau de diferenciação^{bc}						
I	Ref.	-	-	Ref.	-	-
II	2,11	0,99-4,49	0,052	1,03	0,32-3,35	0,951
III	6,41	2,19-18,68	0,001	1,88	0,31-11,31	0,487
Estadiamento^{bc}						
I	Ref.	-	-	Ref.	-	-
II	2,92	1,55-5,48	0,001	3,94	1,79-8,70	0,001
III	7,82	4,00-15,29	0,000	3,56	1,23-10,29	0,019
IV	7,81	1,76-34,58	0,007	4,45	0,46-43,17	0,197
Recidiva da doença^{bc}						
Não	Ref.	-	-	Ref.	-	-
Sim	3,28	2,05-5,26	0,000	2,88	1,31-6,33	0,008
Diabetes Mellitus^{bc}						
Não	Ref.	-	-	Ref.	-	-
Sim	1,39	0,91-2,14	0,127	1,11	0,58-2,13	0,745
Hipertensão Arterial Sistêmica^{bc}						
Não	Ref.	-	-	Ref.	-	-
Sim	1,71	1,05-2,79	0,030	1,88	0,88-4,02	0,102
IME Adenocarcinoma^{ad}						
Tercil 3 (≥46,12)	Ref.	-	0,107	Ref.	-	-
Tercil 1 (≤40,80)	2,26	1,02-4,99	0,043	2,05	0,62-6,75	0,234
Tercil 2 (40,81-46,11)	1,34	0,58-3,06	0,484	2,16	0,72-6,46	0,165
IME Sarcoma^{ae}						
Tercil 3 (≥45,51)	Ref.	-	0,710	Ref.	-	-
Tercil 1 (≤38,31)	1,22	0,65-2,30	0,531	1,27	0,31-5,18	0,737
Tercil 2 (38,32-45,50)	0,93	0,48-1,80	0,834	1,39	0,49-3,91	0,530
Média de RME Adenocarcinoma^{af}						
Tercil 3 (≥31,70)	Ref.	-	0,004	Ref.	-	-
Tercil 1 (≤24,00)	3,09	1,39-6,84	0,005	7,55	2,13-26,74	0,002
Tercil 2 (24,01-31,69)	1,14	0,47-2,76	0,763	1,61	0,41-6,28	0,489
Média de RME Sarcoma^{bg}						
Tercil 3 (≥28,94)	Ref.	-	0,001	Ref.	-	-
Tercil 1 (≤24,70)	3,56	1,71-7,40	0,001	4,34	1,01-18,54	0,048
Tercil 2 (24,71-28,93)	3,34	1,58-7,04	0,002	1,99	0,50-7,81	0,322
IMEAR Adenocarcinoma^{ah}						
Tercil 3 (≥24,83)	Ref.	-	0,144	Ref.	-	-
Tercil 1 (≤18,81)	2,08	0,94-4,58	0,069	6,69	1,62-27,66	0,009
Tercil 2 (18,82-24,82)	1,21	0,53-2,76	0,646	2,45	0,70-8,62	0,161
IMEAR Sarcoma^{bi}						
Tercil 3 (≥23,21)	Ref.	-	0,006	Ref.	-	-
Tercil 1 (≤16,52)	2,91	1,49-5,67	0,002	4,52	1,26-16,23	0,021
Tercil 2 (16,53-23,20)	2,17	1,08-4,37	0,029	4,48	1,22-16,49	0,024

HR, Hazard ratio; IC, Intervalo de Confiança; IME, Índice de Músculo Esquelético; RME, Radiodensidade do Músculo Esquelético; IMEAR, Índice de Músculo Esquelético de Alta Radiodensidade. ^a Variáveis baseadas na plausibilidade biológica. ^b Variáveis com p-valor <0,200 na regressão univariada. ^{c,d,e,f,g,h,i} Foram realizados sete modelos múltiplos para evitar multicolinearidade. ^cModelo 1: ajustado por idade, tipo histológico, grau de diferenciação, estadiamento, recidiva, diabetes mellitus e hipertensão arterial sistêmica. // ^dModelo 2: modelo 1 + IME adenocarcinoma // ^eModelo 3: modelo 1 + IME sarcoma // ^fModelo 4: modelo 1 + RME adenocarcinoma // ^gModelo 5: modelo 1 + RME sarcoma // ^hModelo 6: modelo 1 + IMEAR adenocarcinoma // ⁱModelo 7: modelo 1 + IMEAR sarcoma.

7. DISCUSSÃO

Os resultados do presente estudo mostraram que pacientes com músculo de baixa qualidade, representados pela baixa média de RME e baixo IMEAR, estão significativamente associados a pior sobrevida global. Observou-se também que o IME não foi significativamente associado à sobrevida global em pacientes com CE, independente do tipo histológico. Portanto, os parâmetros que avaliam a radiodensidade muscular (média de RME e IMEAR), demonstraram ser melhores preditores, sugerindo uma influência mais pronunciada da qualidade muscular sobre os desfechos clínicos em detrimento da quantidade muscular.

Destaca-se que a maioria dos pacientes foram diagnosticadas em estágios avançados da patologia, conferindo uma distinção substancial em relação às pesquisas já publicadas em outros países, nas quais a predominância por diagnósticos na fase inicial foi notória (MONTROYA-GONZÁLEZ; ARIAS-ORTIZ; ARBOLEDA-RUIZ, 2021). Este cenário, presumivelmente, reflete a tendência à realização de diagnósticos tardios no Brasil, culminando no início do tratamento em estágios avançados do câncer, o que, por sua vez, evidencia a carência de estratégias de rastreio e diagnóstico eficazes.

Ao comparar sarcomas e adenocarcinomas, constatou-se que a maioria das pacientes diagnosticadas em estágio inicial pertencia ao tipo histológico adenocarcinoma (66%) em comparação ao sarcoma, corroborando com achados da literatura (78,9%) (AKAHIRA et al., 2016).

Ressalta-se que a maioria das pacientes apresentou grau de diferenciação avançado, resultando em conclusões congruentes com a literatura existente (MONTROYA-GONZÁLEZ; ARIAS-ORTIZ; ARBOLEDA-RUIZ, 2021). Adicionalmente, notou-se que as pacientes com sarcoma exibiram um grau de diferenciação mais elevado, respaldando-se com outros estudos que identificaram uma predominância de sarcomas de alto grau (grau III), enquanto as pacientes com adenocarcinoma frequentemente exibiram

doença de baixo grau (grau I) (NJOKU et al., 2022; AKAHIRA et al., 2016). Esses resultados podem ser explicados pela natureza mais agressiva dos sarcomas, caracterizada por um índice mitótico mais elevado, crescimento rápido, maior propensão à necrose e disseminação mais rápida (LUO et al., 2023; YOON et al., 2014).

Tanto nossa pesquisa quanto outros estudos identificaram o grau de diferenciação e o estadiamento como fatores prognósticos robustos. Portanto, um diagnóstico precoce e localização eficaz do câncer são cruciais para aumentar as chances de sucesso terapêutico (AKAHIRA et al., 2016).

A discussão acerca da elevada taxa de recidiva em um ano (77%) observada em nossos pacientes torna-se relevante, especialmente quando contrastada com os índices registrados em dois estudos (SALANI et al., 2021; IBARROLA VIDAURRE et al., 2015), os quais atingiram 5% e 14%, respectivamente. Neste contexto, em nossa pesquisa, a recidiva emerge como um fator de risco independente para a sobrevida global. A literatura ainda destaca que tanto o grau de diferenciação quanto o estadiamento da doença desempenham papéis significativos como influenciadores da recidiva, sustentando a reflexão sobre a possível correlação entre diagnósticos tardios e um aumento nas probabilidades de recorrência (NJOKU et al., 2022).

Identificamos que pacientes com IME reduzido exibiram uma sobrevida global inferior, embora os resultados não tenham atingido significância estatística. Uma recente metanálise, englobando 16 estudos, encontrou associação entre baixa massa muscular e desfechos desfavoráveis na sobrevida global, além de evidenciar uma ligação entre miopenia e a progressão do CE (LIN et al., 2022). A diminuição dos IME em pacientes com câncer está correlacionada não apenas a uma menor sobrevida, mas também a complicações pós-operatórias, toxicidade durante o tratamento, extensão do tempo de internação hospitalar, entre outros fatores (COUDERC et al., 2023; HANNA et al., 2022; LUO et al., 2023). Adicionalmente, o paciente com câncer frequentemente apresenta condições como inflamação, desequilíbrio de citocinas, redução na síntese de proteínas e estresse oxidativo, que geralmente contribuem para o desenvolvimento ou agravamento da miopenia (NJOKU et al., 2022). As contribuições de cada fator para as reservas musculares de um paciente no momento da análise são difíceis de estabelecer (COUDERC et al., 2023). Além disso, a prevalência de baixo IME em cânceres ginecológicos é inferior àquela observada em malignidades digestivas (GANJU et al., 2019).

Valores reduzidos de RME podem manifestar-se anteriormente à miopenia, constituindo uma condição prevalente em pacientes diagnosticadas com câncer ginecológico. Essa condição está intimamente associada à fragilidade dos pacientes, exercendo influência sobre a tolerância às intervenções terapêuticas contra o câncer (GANJU et al., 2019). No âmbito de nossos dados, a média de RME foi identificado como um robusto preditor de mortalidade no contexto do CE, consonante com os achados de uma recente metanálise que englobou 20 estudos (CAO; GONG; WANG, 2022).

O mecanismo subjacente à ocorrência da baixa média de RME ainda não está completamente compreendido. A conversão adipogênica de células-tronco precursoras multipotentes, disfunção mitocondrial, aumento dos níveis de glicocorticoides e deficiência hormonal são todos fatores conhecidos que contribuem para o desenvolvimento da mioesteatose. Até o momento, os distúrbios metabólicos e a disfunção mecânica do ME têm sido reconhecidos como as causas dos efeitos prejudiciais da baixa RME na sobrevida (HAMRICK; MCGEE-LAWRENCE; FRECHETTE, 2016). Em adição, acúmulo de lipídios nas células musculares promove a liberação de vários mediadores, como quinases inflamatórias e espécies reativas de oxigênio, bem como ácidos graxos livres, induzindo resistência à insulina, estimulando a proliferação e invasividade de células cancerígenas e afetando o prognóstico. O tecido adiposo intra ou extramiocelular pode modificar a estrutura das fibras musculares, reduzir o fluxo sanguíneo nutricional para as células musculares e comprometer a força e a velocidade da contração muscular (CAO; GONG; WANG, 2022).

De forma complementar, ao analisarmos a radiodensidade muscular, o IMEAR emerge como um parâmetro apropriado, permitindo a identificação da magnitude da área de redução de infiltração de gordura no ME (DE PAULA et al., 2017). Ao compararmos o IMEAR de adenocarcinoma e sarcoma, observamos que os pacientes com sarcoma exibiram uma quantidade inferior do IMEAR, sugerindo uma baixa quantidade do ME de alta radiodensidade, o que significa uma qualidade muscular inferior. Na análise multivariada, o baixo IMEAR foi um preditor independente de pior sobrevida global, em ambos os tipos histológicos, sendo que neste caso, adenocarcinoma obteve maior força, provavelmente devido a outros fatores incluídos no modelo ajustado exercerem uma influência mais marcante sobre o adenocarcinoma.

A taxa de sobrevida em cinco anos de toda a amostra (59%) foi inferior à obtida por Montoya-González et al. (2021) (83,8%), bem como relatada em 2019 pela *American Cancer Society* (82%) e pela *United States Surveillance, Epidemiology and Programa*

End Results (SEER) (83%). Na análise das curvas de Kaplan-Meier, constatou-se uma associação estatisticamente significativa entre pacientes apresentando baixa média de RME e baixo IMEAR e piores desfechos, mais pronunciada em pacientes diagnosticados com sarcoma. Este resultado destaca de maneira robusta a influência adversa de tumores mais agressivos sobre a sobrevida global. Este achado ainda reforça que, mais do que a quantidade total de massa muscular, a qualidade (radiodensidade muscular) do músculo desempenha um papel crucial no prognóstico, indicando que músculos com baixa média de RME (maior infiltração de gordura) estão associados a um pior desfecho e menor sobrevida global.

Dentre as limitações desse estudo está o desenho retrospectivo. Sarcoma são tumores raros e não pudemos excluir completamente as limitações estatísticas, dado o pequeno tamanho da coorte. Além disso, sarcomas são subdivididos em diversos tipos e cada grupo de tumores é distinto em relação ao padrão de disseminação, características patológicas, fatores prognósticos e resposta ao tratamento. Idealmente, a análise individualizada de cada subtipo seria desejável; contudo, a ausência frequente dessas informações nos prontuários médicos e a limitação do número de pacientes disponíveis frequentemente inviabilizam essa abordagem. Por outro lado, como pontos fortes, o presente estudo utilizou a TC para avaliação dos parâmetros musculares, que é reconhecida pela sua alta precisão na identificação da área e da RME. Adicionalmente, o estudo foi conduzido em uma instituição de prestígio dedicada ao tratamento oncológico, e houve uma criteriosa seleção dos dados retrospectivos das pacientes.

8. CONCLUSÃO

Em conclusão, este estudo proporciona uma análise abrangente sobre a relação entre os parâmetros de ME e os desfechos clínicos em pacientes com CE, com ênfase nos subtipos sarcoma e adenocarcinoma. Os resultados destacam a importância crucial da baixa média de RME e do IMEAR como melhores preditores em comparação ao IME, demonstrando a relevância da qualidade muscular sobre a quantidade na determinação dos resultados clínicos.

A análise dos subtipos tumorais revelou características distintas, como a agressividade dos sarcomas. A associação entre diagnósticos tardios, estadiamento

avançado e piores desfechos destaca a necessidade de estratégias de diagnóstico precoce eficazes. A elevada taxa de recidiva, especialmente em sarcomas, sublinha a urgência dessa abordagem.

Em síntese, este estudo contribui significativamente para compreender fatores prognósticos no CE, apontando para a necessidade de abordagens terapêuticas e diagnósticas mais eficazes.

REFERENCIAS

ADDISON, O. et al. Intermuscular Fat: A Review of the Consequences and Causes. *International Journal of Endocrinology*, v. 2014, p. 1–11, 2014.

AGNEW, H.; KITSON, S.; CROSBIE, E. J. Interventions for weight reduction in obesity to improve survival in women with endometrial cancer. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, v. 3, n. 3, p. CD012513, 27 mar. 2023..

AKAHIRA, J. et al. Prognoses and prognostic factors of carcinosarcoma, endometrial stromal sarcoma and uterine leiomyosarcoma: a comparison with uterine endometrial adenocarcinoma. *Oncology*, v. 71, n. 5-6, p. 333–340, 2016.

ALEIXO, G. F. P. et al. Myosteatoses and prognosis in cancer: Systematic review and meta-analysis. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, v. 145, p. 102839, jan. 2020.

ANDERSON, D. E. et al. Variations of CT-Based Trunk Muscle Attenuation by Age, Sex, and Specific Muscle. v. 68, n. 3, p. 317–323, 1 mar. 2013.

AU, P. C.-M. et al. Sarcopenia and mortality in cancer: A meta-analysis. *Osteoporosis and Sarcopenia*, v. 7, p. S28–S33, mar. 2021.

AUBREY, J. et al. Measurement of skeletal muscle radiation attenuation and basis of its biological variation. *Acta Physiologica*, v. 210, n. 3, p. 489–497, 6 fev. 2014.

AVGERINOS, K. I. et al. Obesity and cancer risk: Emerging biological mechanisms and perspectives. *Metabolism*, v. 92, n. 1, p. 121–135, mar. 2019.

BANSAL, S. et al. Sarcoma of the cervix: Natural history and outcomes. *Gynecologic Oncology*, v. 118, n. 2, p. 134–138, 1 ago. 2010.

BULLOCK, A. F. et al. Relationship between markers of malnutrition and clinical outcomes in older adults with cancer: systematic review, narrative synthesis and meta-analysis. *European Journal of Clinical Nutrition*, v. 74, n. 11, p. 1519–1535, 4 maio 2020.

CAI, Y. et al. Endometrial Cancer: Genetic, Metabolic Characteristics, Therapeutic Strategies and Nanomedicine. *Current Medicinal Chemistry*, v. 28, n. 42, p. 8755–8781, dez. 2021.

CAO, H.; GONG, Y.; WANG, Y. The prognostic impact of myosteatoses on overall survival in gynecological cancer patients: A meta-analysis and trial sequential analysis. *International Journal of Cancer*, v. 151, n. 11, p. 1997–2003, 1 dez. 2022.

CHAVES, G. V. et al. Overweight and obesity do not determine worst prognosis in endometrioid endometrial carcinoma. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, v. 300, n. 6, p. 1671–1677, 1 dez. 2019.

CHOI, Y. et al. Skeletal Muscle Depletion Predicts the Prognosis of Patients with Advanced Pancreatic Cancer Undergoing Palliative Chemotherapy, Independent of Body Mass Index. *PLOS ONE*, v. 10, n. 10, p. e0139749, 5 out. 2015.

CLARKE, M. A. et al. Association of Endometrial Cancer Risk With Postmenopausal Bleeding in Women. *JAMA Internal Medicine*, v. 178, n. 9, p. 1210, 1 set. 2018.

COLLABORATIVE GROUP ON EPIDEMIOLOGICAL STUDIES ON ENDOMETRIAL CANCER. Endometrial cancer and oral contraceptives: an individual participant meta-analysis of 27 276 women with endometrial cancer from 36 epidemiological studies. *The Lancet. Oncology*, v. 16, n. 9, p. 1061–1070, 1 set. 2015.

CORREA-DE-ARAÚJO, R. et al. Myosteatosis in the Context of Skeletal Muscle Function Deficit: An Interdisciplinary Workshop at the National Institute on Aging. *Frontiers in Physiology*, v. 11, 7 ago. 2020.

COUDERC, A.-L. et al. Pre-Therapeutic Sarcopenia among Cancer Patients: An Up-to-Date Meta-Analysis of Prevalence and Predictive Value during Cancer Treatment. *Nutrients*, v. 15, n. 5, p. 1193, 27 fev. 2023.

CROUS-BOU, M. et al. Coffee consumption and risk of endometrial cancer: a pooled analysis of individual participant data in the Epidemiology of Endometrial Cancer Consortium (E2C2). *The American Journal of Clinical Nutrition*, v. 116, n. 5, p. 1219–1228, nov. 2022.

CRUZ-JENTOFT, A. J. et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age and Ageing*, v. 48, n. 4, p. 601–601, 13 maio 2019.

DE PAULA et al. Sarcopenia and Skeletal Muscle Quality as Predictors of Postoperative Complication and Early Mortality in Gynecologic Cancer. v. 28, n. 2, p. 412–420, 1 dez. 2017.

DE PAULA, N. S.; RODRIGUES, C. S.; CHAVES, G. V. Comparison of the prognostic value of different skeletal muscle radiodensity parameters in endometrial cancer. *European Journal of Clinical Nutrition*, v. 73, n. 4, p. 524–530, 1 abr. 2019.

DEMONTIS, F. et al. The influence of skeletal muscle on systemic aging and lifespan. *Aging Cell*, v. 12, n. 6, p. 943–949, 17 jul. 2013.

DI GIORGIO, A. et al. The prognostic value of skeletal muscle index on clinical and survival outcomes after cytoreduction and HIPEC for peritoneal metastases from colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Surgical Oncology*, v. 48, n. 3, p. 649–656, mar. 2022.

FEARON, K.; EVANS, W. J.; ANKER, S. D. Myopenia—a new universal term for muscle wasting. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, v. 2, n. 1, p. 1–3, mar. 2011.

FELIX, A. S. et al. Associations between etiologic factors and mortality after endometrial cancer diagnosis: The NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group 210 trial. *Gynecologic Oncology*, v. 139, n. 1, p. 70–76, out. 2015.

FERLAY, J. et al. Cancer Statistics for the Year 2020: an Overview. *International Journal of Cancer*, v. 149, n. 4, 5 abr. 2021.

GAN, H. et al. The impact of sarcopenia on prognosis of patients with pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis. *Scottish Medical Journal*, v. 68, n. 4, p. 133–148, 1 nov. 2023.

GANJU, R. G. et al. The impact of skeletal muscle abnormalities on tolerance to adjuvant chemotherapy and radiation and outcome in patients with endometrial cancer. *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology*, v. 64, n. 1, p. 104–112, 8 ago. 2019.

HAMRICK, M. W.; MCGEE-LAWRENCE, M. E.; FRECHETTE, D. M. Fatty Infiltration of Skeletal Muscle: Mechanisms and Comparisons with Bone Marrow Adiposity. *Frontiers in Endocrinology*, v. 7, 20 jun. 2016.

HANNA, L. et al. Association between skeletal muscle mass and quality of life in adults with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 13 fev. 2022.

HE, J. et al. Sarcopenia as a prognostic indicator in colorectal cancer: an updated meta-analysis. *Frontiers in Oncology*, v. 13, p. 1247341, 2023.

HÖHN, A. K. et al. 2020 WHO Classification of Female Genital Tumors. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, v. 81, n. 10, p. 1145–1153, out. 2021.

HOLMES, C. J.; RACETTE, S. B. The Utility of Body Composition Assessment in Nutrition and Clinical Practice: an Overview of Current Methodology. *Nutrients*, v. 13, n. 8, p. 2493, 22 jul. 2021.

IBARROLA VIDAURRE, M. et al. [Survival by surgical approach in patients with endometrial adenocarcinoma treated in Navarra in the 2001-2009]. *Anales Del Sistema Sanitario De Navarra*, v. 38, n. 1, p. 61–69, 2015.

Instituto Nacional de Câncer (Brasil). *Estimativa 2023 : incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer. – Rio de Janeiro : INCA, 2022.*

JOGIAT, U. M. et al. Sarcopenia Determined by Skeletal Muscle Index Predicts Overall Survival, Disease-free Survival, and Postoperative Complications in Resectable Esophageal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of Surgery*, v. 276, n. 5, p. e311–e318, 1 nov. 2022.

KASPER, A. M. et al. Come Back Skinfolts, All Is Forgiven: A Narrative Review of the Efficacy of Common Body Composition Methods in Applied Sports Practice. *Nutrients*, v. 13, n. 4, p. 1075, 25 mar. 2021.

KLASSEN, P. et al. Computed-Tomography Body Composition Analysis Complements Pre-Operative Nutrition Screening in Colorectal Cancer Patients on an Enhanced Recovery after Surgery Pathway. *Nutrients*, v. 12, n. 12, p. 3745, 5 dez. 2020.

KOKTS-PORIETIS, R. L. et al. Prospective cohort study of metabolic syndrome and endometrial cancer survival. *Gynecologic Oncology*, v. 158, n. 3, p. 727–733, set. 2020.

KURIYAN, R. Body composition techniques. *Indian Journal of Medical Research*, v. 148, n. 5, p. 648, 2018.

- LI, Y.; XIA, W.; LIU, W. The influence process of sarcopenia on female cancer: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, v. 47, n. 12, p. 4403–4413, 8 set. 2021.
- LIN, W.-L. et al. Association between sarcopenia and survival in patients with gynecologic cancer: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Oncology*, v. 12, p. 1037796, 2022.
- LOPEZ, P. et al. Associations of fat and muscle mass with overall survival in men with prostate cancer: a systematic review with meta-analysis. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, 21 ago. 2021.
- LUO, L. et al. Sarcopenia as a risk factor of progression-free survival in patients with metastases: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*, v. 23, n. 1, 7 fev. 2023.
- MAYR, D. et al. [Endometrial and other rare uterine sarcomas : Diagnostic aspects in the context of the 2020 WHO classification]. *Der Pathologe*, v. 43, n. 3, p. 183–195, 1 maio 2022.
- MCGOVERN, J. et al. Computed tomography-defined low skeletal muscle index and density in cancer patients: observations from a systematic review. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 18 out. 2021.
- MEYER, H.-J.; WIENKE, A.; SUROV, A. Sarcopenia as a Prognostic Marker for Survival in Gastric Cancer Patients Undergoing Palliative Chemotherapy. A Systematic Review and Meta Analysis. *Nutrition and Cancer*, v. 74, n. 10, p. 3518–3526, 2022.
- MITSIOPOULOS, N. et al. Cadaver validation of skeletal muscle measurement by magnetic resonance imaging and computerized tomography. *Journal of Applied Physiology*, v. 85, n. 1, p. 115–122, 1 jul. 1998.
- MONTOYA-GONZÁLEZ, M. C.; ARIAS-ORTIZ, N. E.; ARBOLEDA-RUIZ, W. A. Incidencia, mortalidad y supervivencia por cáncer de endometrio en Manizales, Colombia 2003-2017. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, v. 38, n. 4, p. 562–8, 22 dez. 2021.
- MUESKE, N. M. et al. Myosteatoses in adolescents and young adults treated for acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia & Lymphoma*, v. 60, n. 13, p. 3146–3153, 2 jul. 2019.
- NIJHOLT, W. et al. The reliability and validity of ultrasound to quantify muscles in older adults: a systematic review. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, v. 8, n. 5, p. 702–712, 12 jul. 2017.
- NJOKU, K. et al. Pre-treatment inflammatory parameters predict survival from endometrial cancer: A prospective database analysis. *Gynecologic Oncology*, v. 164, n. 1, p. 146–153, jan. 2022.
- O'FLANAGAN, C. H.; BOWERS, L. W.; HURSTING, S. D. A weighty problem: metabolic perturbations and the obesity-cancer link. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*, v. 23, n. 2, 1 jan. 2015.

O'NEILL, R. J. et al. Association of BMI with Clinicopathological Features of Papillary Thyroid Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Journal of Surgery*, v. 45, n. 9, p. 2805–2815, 1 set. 2021.

OLIVIER HUILLARD et al. Sarcopenia and body mass index predict sunitinib-induced early dose-limiting toxicities in renal cancer patients. v. 108, n. 5, p. 1034–1041, 1 mar. 2013.

ONSTAD, M. A.; SCHMANDT, R. E.; LU, K. H. Addressing the Role of Obesity in Endometrial Cancer Risk, Prevention, and Treatment. *Journal of Clinical Oncology*, v. 34, n. 35, p. 4225–4230, 10 dez. 2016.

PAULA, N. S. DE. Fatores associados à radiodensidade do músculo esquelético em mulheres com câncer de endométrio. ninho.inca.gov.br, 2019.

PECORELLI, S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, v. 105, n. 2, p. 103–4, 2009.

POLTRONIERI, T. S.; PAULA, N. S.; CHAVES, G. V. Assessing skeletal muscle radiodensity by computed tomography: An integrative review of the applied methodologies. *Clinical Physiology and Functional Imaging*, v. 40, n. 4, p. 207–223, 14 abr. 2020.

PRADO, C. M. M. et al. Sarcopenic obesity: A Critical appraisal of the current evidence. *Clinical Nutrition*, v. 31, n. 5, p. 583–601, out. 2012.

PRADO, C. M. M.; HEYMSFIELD, S. B. Lean Tissue Imaging. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, v. 38, n. 8, p. 940–953, 19 set. 2014.

PRADO, C. M.; PURCELL, S. A.; LAVIANO, A. Nutrition interventions to treat low muscle mass in cancer. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, v. 11, n. 2, p. 366–380, abr. 2020.

RINNINELLA, E. et al. Skeletal muscle mass as a prognostic indicator of outcomes in ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Gynecologic Cancer*, v. 30, n. 5, p. 654–663, 2 abr. 2020.

RUNDLE-THIELE, D.; SHRESTHA, S.; JANDA, M. Prevention of endometrial cancer through lifestyle Interventions: A systematic review and synthesis. *Gynecologic Oncology Reports*, v. 39, p. 100900, 1 fev. 2022.

SALANI, R. et al. Recurrence patterns and surveillance for patients with early stage endometrial cancer. *Gynecologic Oncology*, v. 123, n. 2, p. 205–207, nov. 2021.

SASAKI, S. et al. Skeletal muscle loss during systemic chemotherapy for colorectal cancer indicates treatment response: a pooled analysis of a multicenter clinical trial (KSCC 1605-A). *International Journal of Clinical Oncology*, v. 24, n. 10, p. 1204–1213, 1 out. 2019.

SCOPEL POLTRONIERI, T.; PAULA, N. S.; CHAVES, G. V. Skeletal muscle radiodensity and cancer outcomes: A scoping review of the literature. *Nutrition in Clinical Practice*, 9 nov. 2021.

SEBASTIÁ-RICO, J. et al. Body Composition of Male Professional Soccer Players Using Different Measurement Methods: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, v. 15, n. 5, p. 1160, 1 jan. 2023.

SECORD, A. A. et al. Body mass index and mortality in endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gynecologic Oncology*, v. 140, n. 1, p. 184–190, jan. 2016.

SETIAWAN, V. W. et al. Type I and II Endometrial Cancers: Have They Different Risk Factors? *Journal of Clinical Oncology*, v. 31, n. 20, p. 2607–2618, 10 jul. 2013.

SILVERBERG, S. G. ET AL. Tumours of the Uterine Corpus. *WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs.*, p. 217–257, 2014.

SJØBLOM, B. et al. Skeletal muscle radiodensity is prognostic for survival in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, v. 35, n. 6, p. 1386–1393, 1 dez. 2016.

SROCZYNSKI, G. et al. Cost-Effectiveness of Early Detection and Prevention Strategies for Endometrial Cancer—A Systematic Review. *Cancers*, v. 12, n. 7, p. 1874, 11 jul. 2020.

SUNG, H. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: a Cancer Journal for Clinicians*, v. 71, n. 3, p. 209–249, 4 fev. 2021

TÖRÖKP. et al. Preoperative assessment of endometrial cancer. *Translational Cancer Research*, v. 9, n. 12, p. 7746–7758, dez. 2020.

WANG, Y. et al. Myosteatorosis reduces overall survival in patients with digestive system malignancies: a meta-analysis with trial sequential analysis. *Nutrition Research (New York, N.Y.)*, v. 94, p. 25–33, 1 out. 2021.

WEST, J. et al. Precision of MRI-based body composition measurements of postmenopausal women. *PLoS ONE*, v. 13, n. 2, 7 fev. 2018.

WESTBURY, L. et al. Recent sarcopenia definitions—prevalence, agreement and mortality associations among men: Findings from population-based cohorts. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, v. 14, n. 1, p. 565–575, 5 jan. 2023.

XIAO, J. et al. Associations of pre-existing co-morbidities with skeletal muscle mass and radiodensity in patients with non-metastatic colorectal cancer. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, v. 9, n. 4, p. 654–663, 1 ago. 2018.

YOON, A. et al. Prognostic factors and outcomes in endometrial stromal sarcoma with the 2009 FIGO staging system: A multicenter review of 114 cases. *Gynecologic Oncology*, v. 132, n. 1, p. 70–75, 1 jan. 2014.

YUAN, S.; LARSSON, S. C. Epidemiology of sarcopenia: Prevalence, risk factors, and consequences. *Metabolism*, v. 144, p. 155533, mar. 2023.

ZHAN, B. et al. Breastfeeding and the incidence of endometrial cancer: A meta-analysis. *Oncotarget*, v. 6, n. 35, p. 38398–38409, 5 set. 2015.