

PADRONIZAÇÃO DA TÉCNICA DE AVALIAÇÃO DE SARCOPENIA EM UMA AMOSTRA DE PACIENTES COM CÂNCER DE PULMÃO

Palavras-Chave: CÂNCER DE PULMÃO, SARCOPENIA, PADRONIZAÇÃO

Autores:

DANIELLA THOMÉ CAMPAGNOLLI, PUCC

HELENA DE OLIVEIRA CARDOSO MÜLLER, PUCC

HELEN NAEMI HONMA, UNICAMP

Prof. Dr. MAURÍCIO WESLEY PERROUD (orientador), UNICAMP

INTRODUÇÃO:

A sarcopenia (do grego sarx "carne" e penia "pobreza") foi definida pela primeira vez como uma perda progressiva de massa muscular esquelética com o avanço da idade, por Rosenberg et al, em 1989^[1,2]. Em 2016, o termo sarcopenia foi designado como doença pela Organização Mundial da Saúde (CID- 10 M62.84). Sendo então definida como uma desordem musculoesquelética progressiva e generalizada em que, além da diminuição da quantidade e da qualidade da massa muscular, há disfunção muscular^[3].

A perda de massa muscular sempre foi associada ao envelhecimento, entretanto, é reconhecido que o seu desenvolvimento pode ter diversas causas e fatores, como a desnutrição, sedentarismo, doenças sistêmicas, processos inflamatórios, neoplasias, e pela toxicidade de tratamentos quimioterápicos e radioterápicos^[4,5]. A sarcopenia é associada ao aumento de morbidade e mortalidade, incapacidade física associada, quedas, fraturas, má qualidade de vida, piores desfechos cirúrgicos, maiores taxas de infecção, e aumento do risco de hospitalização e dos custos dos cuidados hospitalares^[3]. Já no âmbito neoplásico, a prevalência da sarcopenia com valor prognóstico desfavorável é confirmada em diversas neoplasias, e no câncer de pulmão ela está presente em aproximadamente 1 a cada 2 pacientes, sendo associada com uma menor sobrevida global, independentemente do estadiamento, classificação do tumor e tratamento^[6-9].

A avaliação da sarcopenia é um desafio na prática clínica. Para avaliação da massa muscular esquelética, a tomografia computadorizada (TC) é considerada exame padrão ouro, devido a precisão na diferenciação entre músculo, gordura e outros tecidos, sendo então utilizada para avaliação de qualidade e quantidade muscular, por não ser invasiva e devido à conveniência do exame por fazer a avaliação da extensão e progressão da doença de base, sem necessidade de re-irradiar o paciente.^[7-8,10-11]

A análise da sarcopenia a partir da tomografia computadorizada até o momento não possui padronização oficial. Estudos mostram que a área transversal do músculo esquelético (SMA) em nível vertebral lombar de L3 possui forte correlação com a distribuição muscular corporal, sendo o padrão ouro para tal comparação^[1,12-13]. Para definir a sarcopenia são utilizados os pontos de corte estabelecidos em dois desvios-padrão abaixo da média de uma população adulta jovem, por recomendação do "European Working Group on Sarcopenia in Older People"

(EWGSOP). Entretanto, os pacientes com doenças torácicas, como o câncer de pulmão, não realizam tomografias que atingem o nível vertebral de L3, limitando assim essa avaliação. Portanto, se faz necessário uma referência anatômica vertebral torácica para a medição da massa muscular na TC de tórax.

METODOLOGIA:

O estudo tem como casuística uma amostra de população com câncer de pulmão de pacientes do Hospital de Clínicas (HC/UNICAMP) e do Hospital Estadual Sumaré (HES). Assim, foram analisados 232 pacientes, e destes foram selecionados 100 pacientes, de acordo com os seguintes critérios de inclusão: [1] pacientes com diagnóstico histológico de câncer de pulmão com mais de 18 anos; [2] pacientes com exames de tomografia computadorizada de tórax/abdômen ou *PET scan*, sem contraste e com corte de espessura de 3 milímetros, com imagem arquivadas nos sistemas "*Picture Archiving and Communication System*" (PACS). Os critérios de exclusão foram: [1] registro de peso e altura do prontuário médico com mais de 60 dias de intervalo da realização da TC e [2] má qualidade da imagem tomográfica.

Utilizando o software *SliceOmatic®* (TomoVision; Magie Virtuelle Inc) as 100 imagens tomográficas foram segmentadas por um único observador, a partir dos cortes vertebrais torácicos pré-definidos de T10, T11 e T12. Estes cortes foram selecionados utilizando para tal a anatomia vertebral e a ferramenta "*MPR*" (reconstrução multiplanar) do sistema PACS. O tecido muscular foi identificado pelo software por suas características anatômicas e quantificado usando faixas pré-estabelecidas de unidades Hounsfield (HU) específicas: -29 HU a +150 HU. Assim, sendo obtidos a superfície muscular, o volume muscular, unidade Hounsfield (HU) máxima, média e mínima, e o desvio padrão dos valores do pixel (SD) em T10, T11 e T12. A partir destes dados, foi possível o cálculo para as medições da área do músculo esquelético (SMA), a SMA ajustada para a altura (SMI) e a atenuação média da radiação do músculo esquelético (SMRA).

Para o diagnóstico de sarcopenia foram utilizados os valores de corte referidos pelo estudo de *Nemec et al*, em que os resultados obtidos tiveram boa correlação entre os valores de L3 com T12, sendo os valores de L3 ($\leq 55,4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ para homens e $\leq 38,9 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ para mulheres), referenciados pelo trabalho *Fearon et al* do grupo de consenso internacional sobre os critérios diagnósticos para caquexia oncológica. Assim, para definir sarcopenia, este estudo utilizou os valores de SMI em T12 calculados em $\leq 42,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ para homens e $\leq 30,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ para mulheres, e utilizou esses valores para comparação com os demais cortes em T11 e T10.

A estatística foi realizada utilizando os programas Excel, Microsoft Co e USA SOFA Statistics, Paton-Simpson & Associates Ltd. Para mostrar diferenças entre as variáveis deste estudo foi realizado o teste t-Student para as variáveis numéricas e normais, teste Qui-Quadrado para variáveis categóricas e a correlação de Pearson para avaliar a correlação linear de dados numéricos e normais. Considerou-se um valor de p igual ou inferior a 0,05 para indicar diferença estatisticamente significativa.



Figura 1: Tomografia de Tórax nos cortes T10 (vermelho), T11 (verde) e T12 (Azul) de um paciente do sexo masculino, 67 anos, sem sarcopenia (SMI-T12 = $46,76 \text{ cm}^2/\text{m}^2$), com Adenocarcinoma (peso = 61kg; altura = 164cm; IMC = $22,68 \text{ kg}/\text{m}^2$).

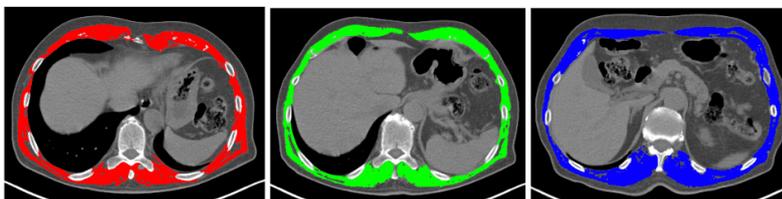


Figura 2: Tomografia de Tórax nos cortes T10 (vermelho), T11 (verde) e T12 (Azul) de um paciente do sexo masculino, 70 anos, com sarcopenia (SMI-T12 = $21,66 \text{ cm}^2/\text{m}^2$), com Adenocarcinoma (peso = 83 kg; altura = 186cm; IMC = $24,25 \text{ kg}/\text{m}^2$).

RESULTADOS:

Dos 232 pacientes presentes nas duas amostras de pesquisa utilizadas neste estudo, 132 foram excluídos, por não seguirem os critérios de inclusão. Assim, a amostra final foi de 100 pacientes, dos quais, por completo acaso, 50 pacientes (50%) eram do sexo feminino e 50 pacientes (50%) eram do sexo masculino. A idade média dos pacientes foi de 62,94 anos (39-79 anos) para as mulheres e 63,52 anos (32-82 anos) para os homens. O peso médio dos pacientes do sexo feminino foi de 63,94 kg (40-122kg) e do sexo masculino 68,76kg (47-100kg). As mulheres da amostra eram mais baixas (média da altura = 1,58m) em comparação aos homens (média da altura = 1,69m) e obtiveram um índice de massa corporal mais elevado (IMC médio das mulheres = 26,14 kg/m² e IMC médio dos homens = 24,28 kg/m²).

Dos 100 pacientes da amostra deste estudo, 73 possuem sarcopenia de acordo com os critérios definidos. Destes 73 pacientes com sarcopenia 48 são homens (65,75%) e 25 são mulheres (34,26%). A relação sexo x sarcopenia demonstrou significância estatística ($p < 0.001$), sendo 96% dos homens da amostra, sarcopênicos, e 50% das mulheres da amostra, sarcopênicas.

A relação da faixa de índice de massa corpórea (IMC) e metástase não teve correlação ($p = 0.5468$), assim como a relação metástase e sarcopenia ($p = 0.3868$). Da amostra total, 66% dos pacientes apresentam metástase, destes apenas 4,54% possuem baixo peso, 43,93% são eutróficos, 37,87% têm sobrepeso e 13,63% são obesos. Dentre os obesos (16% da amostra total), 43,75% possuem sarcopenia.

A correlação de SMA e sexo achada foi forte ($p < 0.001$) nos 3 cortes tomográficos, de T12, T11 e T10, assim como a correlação SMI e sexo (T10 e T11: $p < 0.001$ e T12: $p < 0.03$). O mesmo não foi observado em relação ao SMRA ($p > 0.05$). Ao comparar o SMI de T12 com o SMI de T11 foi revelada forte correlação ($p < 0.001$; $r = 0.882$). Já a correlação de SMI de T12 com o de T10 foi forte, mas inferior à de T11 ($p < 0.001$; $r = 0.791$).

TABELA 1: Características e dados da população amostral

	Todos n = 100	Gênero		P Value
		Mulheres n = 50	Homens n = 50	
Idade (anos)	63,23	62,94	63,52	0.7380
Altura (cm)	163,2	157,54	168,86	< 0.001
Peso (Kg)	66,35	63,94	68,76	0.07693
IMC (Kg/m ²)	25,21	26,14	24,28	0.2629
	< 18,5	6	2	4
	≥ 18,5-24,9	45	21	24
	≥ 25-29,9	33	15	18
	≥ 30-34,9	12	8	4
	≥ 35-39,9	3	3	0
	≥ 40	1	1	0
Raça				0.2196
	Branca	79	42	37
	Não Branca	21	8	13
Histologia				0.2697
	Adenocarcinoma	68	37	31
	CEC	18	5	13
	CPNPC	2	1	1
	Carcinoma pouco diferenciado	1	1	0
	Oat Cell	11	6	5
Metástase	66	30	36	0.2053
SMI				
	T10	28,85 (+/- 4,86)	32,40 (+/- 5,18)	< 0.001
	T11	27,92 (+/- 4,12)	31,79 (+/- 5,77)	< 0.001
	T12	30,36 (+/- 4,72)	33,63 (+/- 6,05)	< 0.03
Sarcopenia	73	25	48	< 0.001

IMC (índice de massa corporal). Sarcopenia definida com SMI-T12 homens $\leq 42,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ e SMI-T12 mulheres $\leq 30,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$

DISCUSSÃO:

Os protocolos de tomografia computadorizada para os pacientes com câncer de pulmão, e para demais patologias torácicas, são em sua maioria, TCs de tórax abrangendo níveis de T1 à L1. Porém, a análise de sarcopenia é realizada ao nível da terceira vértebra lombar, por ter uma forte correlação com a distribuição muscular corporal. Por isso, se faz necessária a expansão da avaliação da sarcopenia para protocolos de tórax.

Este estudo foi capaz de padronizar a técnica de avaliação de sarcopenia a partir de uma amostra de pacientes com câncer de pulmão (link do protocolo da padronização realizada: <https://drive.google.com/file/d/1sKkfObp0X8QL8DQ9WtcWRvfiN0xvq5w/view?usp=sharing>), utilizando os valores de corte pré-definidos propostos pelo estudo de *Nemec et al.* O trabalho citado avaliou uma amostra de pacientes

com tomografia que seriam submetidos à troca valvar, segmentando os cortes de T12 e T7, e realizando comparação com valores de L3, de uma amostra oncológica, recomendados pelo grupo de consenso internacional sobre os critérios diagnósticos para caquexia oncológica. Assim, concluindo que os valores de SMI de L3 ($\leq 55,4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ para homens e $\leq 38,9 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ para mulheres) tem forte correlação com os valores de SMI de T12 ($\leq 42,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ para homens e $\leq 30,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ para mulheres). Entretanto, a avaliação da sarcopenia possui diversas limitações, principalmente por ser uma área de pesquisa nova, com poucos estudos, abrangendo amostras que não são heterogêneas (como a população brasileira), sem padronização de pré-definições da imagem tomográfica, e resultados divergentes para estipulação de indivíduos sarcopênicos. Como exemplo, *Derstine et al* avaliou uma amostra de pacientes saudáveis aptos para a doação de rim, e comparou os valores de corte de L3 com os segmentos de L5 até T10, chegando a um valor de corte de SMI para T12 com cerca de 50% de divergência em comparação ao dado de *Nemec et al*.

Em relação aos resultados concluídos pelo presente trabalho, foi analisado que a incidência da sarcopenia nesta amostra de pacientes com câncer de pulmão foi alta, 73% dos pacientes foram definidos como sarcopênicos. Sendo então, nesta amostra encontrada mais indivíduos sarcopênicos, do que nos demais estudos referenciados, porém a prevalência da sarcopenia é maior em pacientes com câncer de pulmão, como demonstrado por *Prado et al*. Dentre a amostra, a incidência de sarcopenia no sexo masculino (96%) foi maior do que no sexo feminino (50%), o que também é relatado em outros estudos^[12,16].

A relação da presença de metástase com a faixa de IMC e com a presença de sarcopenia, não obteve correlação. Portanto, o fato do paciente possuir doença avançada (estadio IV) não determina que ele tenha baixo peso, sendo que nesta amostra dentre os 66 pacientes com metástase, apenas 3 eram de baixo peso, enquanto 25 possuíam sobrepeso e 9 eram obesos. Além disso, dentre os obesos, aproximadamente 44% foram definidos como sarcopênicos, achado que também corrobora com o encontrado em outros estudos que demonstram uma alta prevalência de sarcopenia dentre os pacientes com sobrepeso/obesidade, estabelecendo assim o termo obesidade sarcopênica. A obesidade sarcopênica é uma condição de redução da massa corporal magra na presença de excesso de adiposidade, a sua incidência aumenta com a idade, e a obesidade agrava a sarcopenia, devido a infiltração de gordura nos tecidos musculares, diminuindo o desempenho físico e a sobrevida destes pacientes^[3,15-16].

Os valores encontrados de SMA para T10, T11 e T12 demonstraram ser maiores na amostra masculina do que na feminina, da mesma forma, ao ajustar o SMA pela altura (SMI), a correlação permaneceu forte. Assim, corroborando que a população masculina possui mais tecido muscular esquelético que a feminina.

Como já citado, para a realização deste estudo foram utilizados valores de corte para T12 já pré-definidos, isto devido aos estudos demonstrarem este nível torácico como tendo maior correlação com L3 (nível com maior correlação com a distribuição corporal). Foi encontrada forte correlação do SMI de T12 com o SMI de T11 ($p < 0.001$; $r = 0.882$), e forte correlação, mas ligeiramente inferior, com o SMI de T10 ($p < 0.001$; $r = 0.791$), evidenciando que estes níveis também seriam adequados para determinarmos a sarcopenia. Entretanto, para definir o valor de corte para T11 e T10 baseado em T12 seria necessário aumentar a população da amostra.

CONCLUSÕES:

Este estudo concluiu seu objetivo primário de padronizar a técnica de avaliação de sarcopenia a partir de níveis tomográficos torácicos para pacientes com câncer de pulmão. Entretanto, possui diversas limitações, devido a ser uma área de pesquisa ainda recente, sendo necessários mais estudos para determinação de parâmetros

adequados para definir-se sarcopenia a partir da segmentação muscular tomográfica, sobretudo na população brasileira, que possui grande heterogeneidade, devido a miscigenação, sendo necessário maior *n* amostral.

BIBLIOGRAFIA

1. Kaltenhauser S, Niessen C, Zeman F, et al. Diagnosis of sarcopenia on thoracic computed tomography and its association with postoperative survival after anatomic lung cancer resection. *Sci Rep.* 2023;13(1):18450. Published 2023 Oct 27. doi:10.1038/s41598-023-45583-5
2. Beaudart C, McCloskey E, Bruyère O, et al. Sarcopenia in daily practice: assessment and management. *BMC Geriatr.* 2016;16(1):170. Published 2016 Oct 5. doi:10.1186/s12877-016-0349-4
3. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis [published correction appears in *Age Ageing.* 2019 Jul 1;48(4):601. doi: 10.1093/ageing/afz046]. *Age Ageing.* 2019;48(1):16-31. doi:10.1093/ageing/afy169
4. Thai AA, Solomon BJ, Sequist LV, Gainor JF, Heist RS. Lung cancer. *Lancet.* 2021;398(10299):535-554. doi:10.1016/S0140-6736(21)00312-3
5. Bade BC, Dela Cruz CS. Lung Cancer 2020: Epidemiology, Etiology, and Prevention. *Clin Chest Med.* 2020;41(1):1-24. doi:10.1016/j.ccm.2019.10.001
6. Yang M, Shen Y, Tan L, Li W. Prognostic Value of Sarcopenia in Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest.* 2019;156(1):101-111. doi:10.1016/j.chest.2019.04.115
7. Lin TY, Chen YF, Wu WT, et al. Impact of sarcopenia on the prognosis and treatment of lung cancer: an umbrella review. *Discov Oncol.* 2022;13(1):115. Published 2022 Oct 28. doi:10.1007/s12672-022-00576-0
8. Dong X, Dan X, Yawen A, et al. Identifying sarcopenia in advanced non-small cell lung cancer patients using skeletal muscle CT radiomics and machine learning. *Thorac Cancer.* 2020;11(9):2650-2659. doi:10.1111/1759-7714.13598
9. Yang M, Tan L, Xie L, et al. Factors That Improve Chest Computed Tomography-Defined Sarcopenia Prognosis in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Front Oncol.* 2021;11:754975. Published 2021 Oct 1. doi:10.3389/fonc.2021.754975
10. Buentzel J, Heinz J, Bleckmann A, et al. Sarcopenia as Prognostic Factor in Lung Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Anticancer Res.* 2019;39(9):4603-4612. doi:10.21873/anticancer.13640
11. Shah P, Supanich M. Chest CT-Derived Muscle Metrics for Sarcopenia: Choosing the Right Target. *Ann Surg Oncol.* 2022;29(3):1511-1512. doi:10.1245/s10434-021-11034-6
12. Nemeč U, Heidinger B, Sokas C, Chu L, Eisenberg RL. Diagnosing Sarcopenia on Thoracic Computed Tomography: Quantitative Assessment of Skeletal Muscle Mass in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Acad Radiol.* 2017;24(9):1154-1161. doi:10.1016/j.acra.2017.02.008
13. Derstine BA, Holcombe SA, Ross BE, Wang NC, Su GL, Wang SC. Skeletal muscle cutoff values for sarcopenia diagnosis using T10 to L5 measurements in a healthy US population. *Sci Rep.* 2018;8(1):11369. Published 2018 Jul 27. doi:10.1038/s41598-018-29825-5
14. Fearon K, Strasser F, Anker SD, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol.* 2011;12(5):489-495. doi:10.1016/S1470-2045(10)70218-7
15. Prado CM, Lieffers JR, Bowthorpe L, Baracos VE, Mourtzakis M, McCargar LJ. Sarcopenia and physical function in overweight patients with advanced cancer. *Can J Diet Pract Res.* 2013;74(2):69-74. doi:10.3148/74.2.2013.69
16. Baracos VE, Reiman T, Mourtzakis M, Gioulbasanis I, Antoun S. Body composition in patients with non-small cell lung cancer: a contemporary view of cancer cachexia with the use of computed tomography image analysis. *Am J Clin Nutr.* 2010;91(4):1133S-1137S. doi:10.3945/ajcn.2010.28608C
17. Derstine BA, Holcombe SA, Goulson RL, et al. Quantifying Sarcopenia Reference Values Using Lumbar and Thoracic Muscle Areas in a Healthy Population. *J Nutr Health Aging.* 2017;21(10):180-185. doi:10.1007/s12603-017-0983-3