

**AVALIAÇÃO DA MASSA MAGRA E TECIDO ADIPOSEO POR
TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA EM PACIENTES
COM CÂNCER DE MAMA**

JOSÉ CARLOS DE OLIVEIRA JÚNIOR

**Dissertação apresentada à Fundação Antônio Prudente para
obtenção do Título de Mestre em Ciências**

Orientador: Dr. Almir Galvão Vieira Bitencourt

São Paulo

2021

FICHA CATALOGRÁFICA

O48a Oliveira Júnior, José Carlos

Avaliação da massa magra e tecido adiposo por tomografia computadorizada em pacientes com câncer de mama / José Carlos Oliveira Júnior - São Paulo, 2021.

33p.

Dissertação (Mestrado)-Fundação Antônio Prudente.

Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.

Orientador: Almir Galvão Vieira Bitencourt

Descritores. 1. Tomografia Computadorizada Multidetectors/Multidetector Computed Tomography 2. Neoplasias da Mama/Breast Neoplasms. 3. Distribuição da Gordura Corporal/Body Fat Distribution 4. Sarcopenia/Sarcopenia.

*Todos os direitos reservados à FAP. A violação dos direitos autorais constitui crime, previsto no art. 184 do Código Penal, sem prejuízo de indenizações cabíveis, nos termos da Lei nº 9.610/08.

DEDICATÓRIA

Meus pais me ensinaram que tudo na vida tem seu preço, para conquistar algo teria que renunciar a outras coisas, que o esforço e persistência é a sorte dos vitoriosos. E essa tese não poderia ser diferente, um fruto de muito esforço, dedicação e persistência.

AGRADECIMENTOS

Sou grata por todos que estiveram comigo nessa jornada, seja ativamente, como ouvinte ou dando incentivo moral. A toda equipe de biomédicos e médicos radiologista do hospital A.C.Camargo que vem acrescentando dia após dia para o meu crescimento profissional.

E algumas delas gostaria de agradecer especialmente:

Meu orientador, Dr. Almir Bitencourt, que sempre me ajudou e continua apoiando e incentivando a todos no processo de educação continuada da instituição.

Aos colegas residentes Stefânia Maria, Humberto Oliart e Vinícius Silva que contribuíram nesse projeto. E A minha amiga e colega de trabalho Debora Helena. Que tenho o prazer de trabalhar ao seu lado todos os dias e não poderia deixar de estar presente nessa jornada de mestrado.

RESUMO

Oliveira Júnior JC. **Avaliação da massa magra e tecido adiposo por tomografia computadorizada em pacientes com câncer de mama.** [Dissertação]. São Paulo: Fundação Antônio Prudente; 2021.

INTRODUÇÃO: O câncer de mama é a neoplasia maligna mais prevalente no Brasil e no mundo excetuando-se os cânceres de pele não melanoma. A baixa massa magra vem sendo identificada como fator associado a maior mortalidade geral e pior prognóstico em pacientes com câncer de mama. Os exames de imagem são ferramentas úteis na análise da composição corporal de pacientes com câncer. A tomografia computadorizada (TC) é considerada método padrão-ouro, pois permite quantificar a massa muscular, o tecido adiposo subcutâneo e visceral, sendo recomendado para indivíduos com câncer, uma vez que o exame, muitas vezes, já foi realizado para estadiamento da doença. O objetivo deste trabalho foi mensurar dados da composição corporal (massa magra, gordura visceral e subcutânea) avaliada por TC, e correlacionar esses dados com fatores clínico-patológicos e sobrevida livre de doença (SLD) em pacientes com câncer de mama. **MÉTODOS:** Este estudo de coorte retrospectivo unicêntrico, que incluiu pacientes do sexo feminino com câncer de mama não metastático recém-diagnosticado entre janeiro/2016 e janeiro/2018 em um centro oncológico. A avaliação da composição corporal foi realizada em TC pré-tratamento (nível L3). Foram avaliadas as áreas de superfície do tecido adiposo subcutâneo (SAT), tecido adiposo visceral (VAT) e massa muscular esquelética, bem como a densidade média do músculo esquelético e a morfologia do músculo psoas (MPM). A relação VAT/SAT, o índice de massa muscular (IMM) e IMMD (IMM multiplicado pela densidade) também foram calculados. A curva de Kaplan-Meier foi usada para analisar a SLD. Para a análise multivariada, foi utilizada regressão de Cox e o nível de significância adotado foi de 5% ($p \leq 0,05$). **RESULTADOS:** Foram incluídos 262 pacientes, com idades entre 27 e 86 anos (média: 51,9 anos). De acordo com o índice de massa corporal (IMC), 2 pacientes (0,8%) foram classificados como desnutridos, 85 (32,4%) como normais e 175 (66,8%) como sobrepeso ou obesos. Baixo IMM foi observado em 35 pacientes (13,4%) e VAT elevado em 123 (46,9%). As curvas de Kaplan-Meier mostraram redução estatisticamente significativa na SLD em pacientes submetidos à quimioterapia neoadjuvante ($p = 0,044$), aqueles com baixo IMM ($p = 0,006$), baixo IMMD ($p = 0,013$) e baixa relação VAT/SAT ($p =$

0,050). Na análise multivariada, apenas IMMD, relação VAT/SAT e quimioterapia neoadjuvante confirmaram significância estatística. **CONCLUSÃO:** A maioria dos pacientes com câncer de mama não metastático estudados apresentou valores normais de massa muscular e cerca de metade apresentou valores aumentados de gordura visceral na TC. Na análise multivariada, as medidas de composição corporal baseadas na TC que foram independentemente associados a pior SLD em nossa população foram baixo IMMD e baixa relação VAT/SAT.

Descritores. Tomografia Computadorizada. Neoplasias da Mama. Distribuição da Gordura Corporal. Sarcopenia.

ABSTRACT

Oliveira Júnior JC. [Computed tomography evaluation of lean mass and adipose tissue in breast cancer patients]. [Dissertação]. São Paulo: Fundação Antônio Prudente; 2021.

INTRODUCTION: Breast cancer is the most prevalent malignant neoplasm in Brazil and in the world, with the exception of non-melanoma skin cancers. Low lean mass has been identified as a factor associated with higher overall mortality and worse prognosis in breast cancer patients. Imaging tests are useful tools in analyzing the body composition of cancer patients. Computed tomography (CT) is considered the gold standard method, as it allows the quantification of muscle mass, subcutaneous and visceral adipose tissue, being recommended for individuals with cancer, since the test has often been performed for staging the disease. The aim of this study was to measure body composition data (lean mass, visceral and subcutaneous fat) assessed by CT, and to correlate these data with clinicopathological factors and disease-free survival (DFS) in patients with breast cancer. **METHODS:** This single center, retrospective cohort study included female patients with newly diagnosed nonmetastatic breast cancer between January/2016 and January/2018 at a referral cancer center. The assessment of body composition was performed on pretreatment CT (L3-level). Surface areas of subcutaneous adipose tissue (SAT), visceral adipose tissue (VAT) and skeletal muscle mass, as well as the mean skeletal muscle density (SMD) and the morphology of the psoas muscle (MPM), were assessed. VAT/SAT ratio, Skeletal Mass Index (SMI) and skeletal muscle gauge (SMG = SMI x SMD) were also calculated. The Kaplan-Meier curve was used to analyze DFS. For multivariate analysis, multiple Cox regression models were performed using and the level of significance adopted was 5% ($p \leq 0.05$). **RESULTS:** 262 patients were included, aged between 27 and 86 years (mean: 51.9 years). According to the body mass index (BMI), 2 patients (0.8%) classified as malnutrition, 85 (32.4%) as normal, and 175 (66.8%) as overweight or obese. Low SMI was observed in 35 patients (13.4%) and elevated VAT in 123 (46.9%). Kaplan-Meier curves showed statistically significant reduction in DFS in patients who underwent neoadjuvant chemotherapy ($p=0.044$), those with low SMI ($p=0.006$), low SMG ($p=0.013$) and high VAT/SAT ratio ($p=0.050$) (Figure). In the multivariate analysis, only SMG, VAT/SAT ratio and neoadjuvant chemotherapy confirmed statistical significance. **CONCLUSIONS:** Most patients with non-metastatic breast cancer studied had normal muscle mass values and about

half had increased visceral fat values on CT. In multivariate analysis, the CT-based body composition measures that were independently associated with worse DFS in our population were low SMG and low VAT/SAT ratio.

Key words: Multidetector Computed Tomography. Breast Neoplasms. Body Fat Distribution. Sarcopenia.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Exemplo de Avaliação da composição corporal (gordura subcutânea, gordura visceral, massa magra) através da análise das imagens das TC.....	8
Figura 2	Exemplo de Avaliação da densidade muscular através da análise das imagens das TC.....	8
Figura 3	Exemplo de Avaliação do aspecto morfológico do musculo psoas através da análise das imagens das TC.....	9
Figura 4	Fluxograma dos casos incluído no estudo.....	12
Figura 5	Curva de sobrevida livre de doença em todos os pacientes avaliados	18
Figura 6	Curva de sobrevida livre de doença de acordo com o índice de massa corporal (IMC)	19
Figura 7	Curva de sobrevida livre de doença de acordo com o estadiamento.....	19
Figura 8	Curva de sobrevida livre de doença de acordo com o tipo histológico.....	20
Figura 9	Curva de sobrevida livre de doença de acordo com o subtipo molecular	20
Figura 10	Curva de sobrevida livre de doença de acordo com a realização de QT neoadjuvante.	21
Figura 11	Curva de sobrevida livre de doença de acordo com o tipo de cirurgia	21
Figura 12	Curva de sobrevida livre de doença de acordo com o índice de massa muscular (IMM).....	22
Figura 13	Curva de sobrevida livre de doença de acordo com o calibre do músculo esquelético (IMMD).....	22

Figura 14	Curva de sobrevida livre de doença de acordo com a densidade muscular média.....	23
Figura 15	Curva de sobrevida livre de doença de acordo com o grau do psoas.....	23
Figura 16	Curva de sobrevida livre de doença de acordo com a relação tecido adiposo visceral e tecido adiposo subcutâneo (VAT/SAT).....	24
Figura 17	Curva de sobrevida livre de doença de acordo com a tecido adiposo visceral (VAT).....	24

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Variáveis de composição corporal avaliada na TC	8
Tabela 2	Variáveis clínicas e anatomopatológicas avaliadas.....	10
Tabela 3	Características do tumor nas pacientes incluída (n = 262).....	13
Tabela 4	Características do tratamento nas pacientes incluída (n = 262)	13
Tabela 5	Avaliação composição corporal pela TC – variáveis contínuas.....	14
Tabela 6	Avaliação composição corporal pela TC – variáveis categóricas.....	14
Tabela 7	Correlações entre as categorias do índice de massa magra (IMM) com variáveis clínicas e anatomopatológicas	15
Tabela 8	Correlações entre as categorias do tecido adiposo visceral (VAT) com variáveis clínicas e anatomopatológicas	16
Tabela 9	Cox recidiva – análise univariada da sobrevida livre de doença (SLD)	17
Tabela 10	Cox recidiva – análise multivariada.....	17

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

DEXA	Absorciometria de raios-x de dupla energia (densitometria)
DMO	Densidade mineral óssea
IMC	Índice de Massa Corporal
IMM	Índice de massa magra
IMMD	Índice de massa magra multiplicado pela densidade
MPM	Morfologia do músculo psoas
QT	Quimioterapia
RM	Ressonância magnética
SAT	Tecido adiposo subcutâneo (“ <i>subcutaneous adipose tissue</i> ”)
SLD	Sobrevida livre de doença
TC	Tomografia computadorizada
VAT	Tecido adiposo visceral (“ <i>visceral adipose tissue</i> ”)

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	1
1.1	Câncer de mama no Brasil e no mundo	1
1.2	Avaliação da composição corporal em pacientes oncológicos.....	1
1.3	Métodos de imagens na avaliação da composição corporal	3
1.4	Justificativa	4
2	OBJETIVOS	5
2.1	Objetivo primário.....	5
2.2	Objetivos secundários	5
3	METODOLOGIA.....	6
3.1	Desenho do estudo	6
3.2	Aspecto ético	6
3.3	Crítérios de inclusão e exclusão.....	6
3.4	Avaliação da composição corporal através da análise das imagens das Tomografias	7
3.5	Avaliação de covariáveis	9
4	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	11
5	RESULTADOS	12
5.1	Descrição da Amostra.....	12
5.2	Avaliação da Composição Corporal pela TC	13
5.3	Análise de Sobrevida Livre de Doença (SLD)	16
6	DISCUSSÃO	25
7	CONCLUSÃO.....	28
8	REFERÊNCIAS.....	19

ANEXO

Anexo 1 Artigo submetido para publicação.

1 INTRODUÇÃO

1.1 CÂNCER DE MAMA NO BRASIL E NO MUNDO

O câncer de mama é o mais prevalente entre as mulheres no mundo e no Brasil, depois do câncer de pele não melanoma, respondendo por cerca de 28% dos casos novos a cada ano. Estimam-se 66.280 casos no Brasil para o ano de 2021 (Ministério da Saúde 2021). A maioria dos cânceres de mama é esporádica e tem fatores de risco conhecidos como exposição ao estrogênio (menarca precoce, menopausa, nuliparidade, primeira gestação em idade tardia, exposição à terapia hormonal), destacando-se também o álcool, vida sedentária e obesidade (Bonilla et al. 2017).

A obesidade tem sido associada a diversos fatores prejudiciais ao organismo, dentre eles destacam-se a carcinogênese, progressão de doença e inflamação crônica. Em relação ao câncer de mama, a obesidade aumenta o risco de recorrência da doença e de morte. Já a baixa massa magra refere-se à redução de massa muscular e de desempenho físico e tem diversos efeitos deletérios em diversos tipos de câncer (O'Brien et al. 2018). Esta foi recentemente identificada como fator de mau prognóstico e relacionada à menor sobrevida (Harimoto et al. 2013; Voron et al. 2015).

1.2 AVALIAÇÃO DA COMPOSIÇÃO CORPORAL EM PACIENTES ONCOLÓGICOS

A composição corporal é considerada uma importante aliada para determinar a relação entre a quantidade e a distribuição da gordura no organismo, tradicionalmente esta avaliação é dividida em massa magra, massa gorda e massa óssea. Massa magra é composta por músculo, é maior em homens do que em mulheres, aumenta com o exercício e é menor em idosos. Uma diminuição da massa magra pode acelerar a perda de peso em pacientes oncológicos. Massa gorda também conhecida como massa adiposa é a gordura corporal de todas as fontes, está localizado principalmente sob a pele, no mesentério e omento e por trás do peritônio (Hansen e Kristiansen 2006).

Massa óssea é um termo genérico que se refere a densidade mineral óssea (DMO), a diminuição desta massa é um declínio na (DMO) que leva a um risco aumentado de fratura, são

causas de mortalidade e incapacidade em adultos e idosos. Muitos fatores influenciam a DMO. Por exemplo, os componentes da massa magra e massa gorda é um importante determinante da perda de massa óssea e deve ser considerado como um importante fator de risco para pacientes oncológicos (Edelstein e Barrett-Connor 1993).

A baixa massa magra é subestimada em pacientes com câncer de mama não metastático e é relativamente comum nestas pacientes. Sua avaliação é melhor que a avaliação isolada do IMC e mostra-se necessária por prever prognóstico e orientar intervenções para uma melhor sobrevida.

Em estudo realizado com 3241 mulheres com câncer de mama não metastático, a baixa massa magra estava presente em 37% e apresentaram uma mortalidade geral maior em comparação aquelas pacientes sem baixa massa magra (Caan et al. 2018). Outra análise com 471 pacientes sobreviventes ao câncer de mama, as mulheres com baixa massa magra tiveram um risco aumentado na mortalidade geral, porém especificamente para o câncer de mama, a diferença não foi estatisticamente significativa (Villaseñor et al. 2012).

Alguns mecanismos que relacionam a composição corporal e a sobrevida ainda não são totalmente conhecidos, no entanto, sabe-se que altos níveis de musculatura diminuem o impacto da inflamação induzida pela obesidade, enquanto baixos níveis de musculatura estão relacionados à inflamação sistêmica e local.

Diversos estudos sugerem que a inflamação sistêmica leva a uma perda muscular mais acentuada em pacientes com câncer e diminuem a sobrevida, (Malietzis et al. 2016; Feliciano et al. 2017). Por exemplo, a interleucina-6 liberada pelo músculo esquelético durante o exercício físico atua como supressora do crescimento tumoral (Pedersen et al. 2016) enquanto perdas musculares inibem o processo oxidativo, estimulando assim o crescimento tumoral (Argilés et al. 2015).

Estudo retrospectivo em 819 pacientes com câncer de mama localmente avançado em quimioterapia neoadjuvante demonstrou a obesidade como fator independente de mau prognóstico com menor sobrevida global. (Arce-Salinas et al. 2014). Outro estudo avaliou a composição corporal por tomografia computadorizada de 67 pacientes com câncer de mama antes da quimioterapia neoadjuvante e identificou que a resposta completa e o tempo livre de doença foram maiores nos pacientes com IMC normal em relação aos pacientes com sobrepeso. (Del Fabbro et al. 2012).

1.3 MÉTODOS DE IMAGENS NA AVALIAÇÃO DA COMPOSIÇÃO CORPORAL

Vários métodos de imagem podem ser utilizados para estimar a composição corporal, incluindo DEXA, RM e TC. Ressonância e tomografia permitem uma diferenciação mais precisa entre gordura e outros tecidos moles, incluindo os músculos, e por isso, são os métodos de escolha (Collins et al. 2014; Yip et al. 2015). Alto custo, acesso limitado aos equipamentos e a exposição à radiação limitam o uso desses métodos de forma rotineira na prática clínica (Cruz-Jentoft et al. 2010).

A densitometria ou DEXA é uma técnica segura e não invasiva que utiliza a diferença de atenuação dos ossos e dos outros tecidos, através de feixes de raio-x, para distinguir gordura, ossos e massa magra (Albanese et al. 2003). A varredura de corpo inteiro expõe o paciente à radiação mínima, cerca de 0,1 mSv, podendo ser aplicada em todas as idades (Chien et al. 2008; Hamada 2015). Como limitações do método, tem-se a formação de imagens em duas dimensões, além de não conseguir discriminar tecido subcutâneo e tecido adiposo visceral (Yip et al. 2015). Alterações no nível de hidratação do paciente (maior que 5%) também podem alterar a acurácia do método, mudando a atenuação e superestimando a massa magra (Roubenoff et al. 1993).

A ressonância magnética é um método que não utiliza radiação ionizante para a aquisição de dados, sendo, portanto, segura em todas as idades e permitindo avaliações seriadas (estudos longitudinais). É o método mais preciso para determinar a composição corporal (Prado e Heymsfield 2014). Além disso, o conteúdo lipídico dentro do músculo esquelético pode ser determinado usando técnicas de imagem, o que é importante no campo da composição corporal prognóstica. Com o avanço da técnica de RM, o tempo para aquisição confiável de imagens diminuiu significativamente, reduzindo a sobrecarga do paciente e tornando o método uma técnica mais útil na pesquisa da composição corporal (Janssen e Ross 2005).

As desvantagens da ressonância magnética estão relacionadas com o alto custo e experiência técnica necessária para análise das imagens (Prado e Heymsfield 2014), além da impossibilidade de uso por pessoas claustrofóbicas e indivíduos muito obesos que podem não caber no campo de visão (Lee e Gallagher 2008). A TC é considerada método padrão ouro para análise da composição corporal em pacientes oncológicos já que o exame é feito rotineiramente no estadiamento e seguimento do câncer de mama (Mourtzakis et al. 2008). São necessárias

apenas imagens transversais abdominais para estimar a composição do corpo inteiro (Prado e Heymsfield 2014).

A vértebra lombar L3 é o ponto de referência para análise da composição corporal, permitindo a visualização dos músculos psoas, paraespinhais e da parede abdominal, ideal para a quantificação de músculo esquelético, além de tecido adiposo visceral, subcutâneo e intramuscular (Shen et al. 2004). A dose de radiação emitida pelo método é alta, sendo desaconselhado expor indivíduos saudáveis apenas com o intuito de conduzir pesquisas sobre composição corporal, considerado antiético (Prado e Heymsfield 2014).

1.4 JUSTIFICATIVA

O câncer de mama é o mais prevalente entre as mulheres no mundo e no Brasil, depois do câncer de pele não melanoma. Diversos estudos demonstram a baixa massa magra como fator de mau prognóstico relacionado a maiores taxas de mortalidade geral.

A TC é considerada atualmente como o método padrão ouro para avaliação a composição corporal e é recomendada para os pacientes oncológicos, uma vez que estes já realizam o exame para o estadiamento da doença. A identificação da baixa massa magra no exame de estadiamento mostra-se essencial, pois se tratada, pode melhorar a sobrevida geral. Entretanto, trata-se de um tema recente e há poucos estudos que avaliam a relação da baixa massa magra com o prognóstico em mulheres portadoras de câncer de mama, principalmente no Brasil.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Mensurar dados da composição corporal (massa magra, gordura visceral e subcutânea) avaliada por TC, e correlacionar esses dados com fatores clínicos e anatomopatológicos em pacientes com câncer de mama.

2.2 OBJETIVO SECUNDÁRIO

Correlacionar dados da composição corporal (massa magra, gordura visceral e subcutânea) avaliada por TC, variáveis clínicas e anatomopatológicas com sobrevida livre de doença em pacientes com câncer de mama.

3 METODOLOGIA

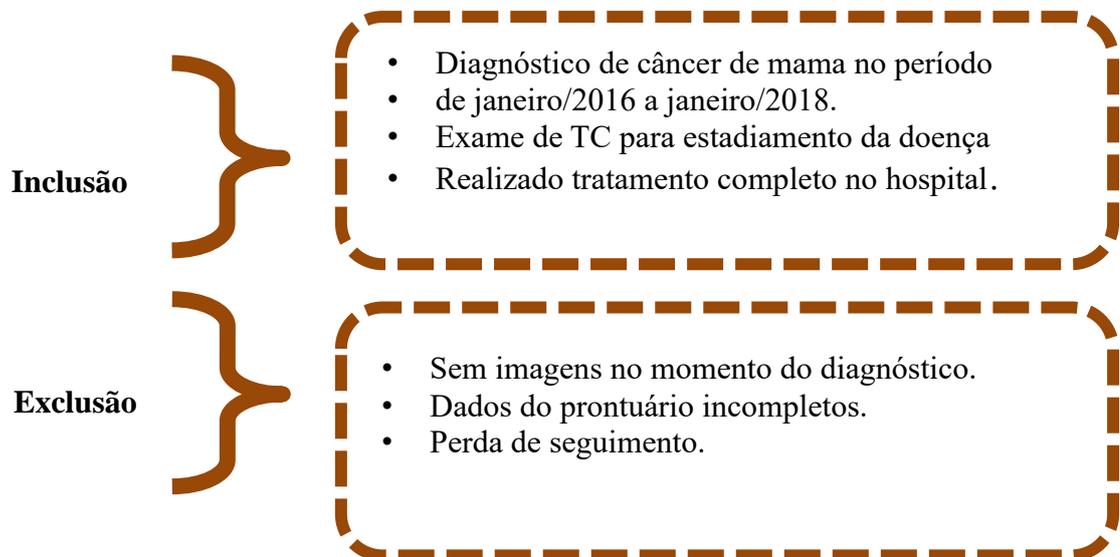
3.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo, que foi realizado através de análise dos prontuários e das imagens de TC de abdome e/ou pelve de pacientes do sexo feminino diagnosticados com câncer de mama, estágios II e III durante o período de janeiro/2016 a janeiro/2018 no A.C.Camargo Cancer Center e acompanhadas por um período mínimo de 12 meses.

3.2 ASPECTO ÉTICO

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa-CEP da Fundação Antônio Prudente – Hospital A. C. Camargo, com número de aprovação 2720/19, com dispensa do termo de consentimento livre e esclarecido.

3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO



3.4 AVALIAÇÃO DA COMPOSIÇÃO CORPORAL ATRAVÉS DA ANÁLISE DAS IMAGENS DAS TOMOGRAFIAS

A avaliação da composição corporal foi feita através da análise de corte tomográfico axial ao nível da porção inferior do corpo da terceira vértebra lombar (L3). Para medida das áreas de superfície da gordura subcutânea (SAT) e visceral (VAT) e da área de massa magra (musculatura esquelética, incluindo psoas, músculos paravertebrais e da parede abdominal), foi utilizado um método semi-automático com correção manual, através da ferramenta *Coreslicer* (Mullie e Afilalo 2019). Para identificação do tecido adiposo foi considerada densidade de -190 a -30 Unidades Hounsfield (HU) e para identificação da musculatura esquelética foi considerada a densidade de -29 a +150 HU (Figura 1).

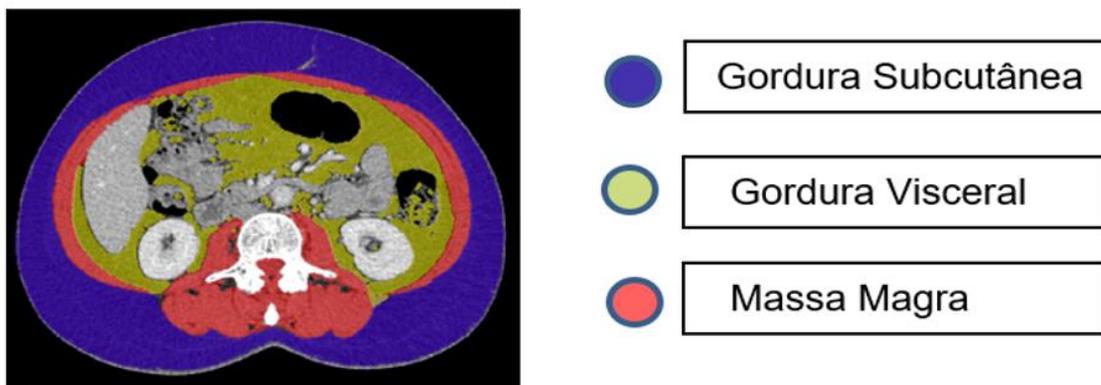
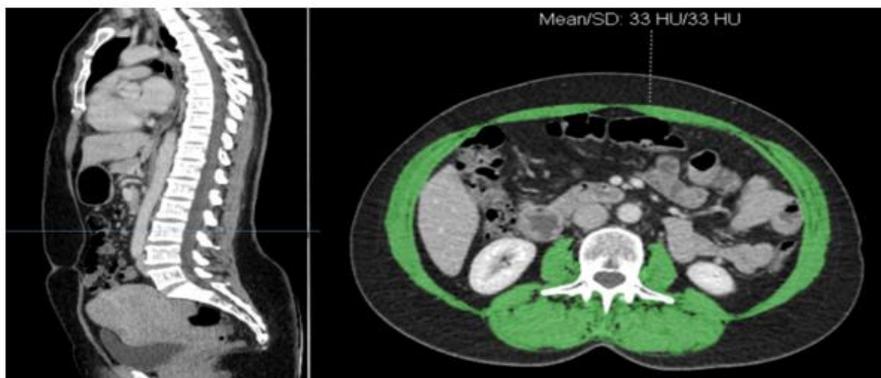
As variáveis de composição corporal avaliada na TC estão descritas na Tabela 1. a área de gordura visceral foi considerada aumentada quando superior a 100 cm² (Murray et al. 2017). Foi calculado um índice baseado na área de gordura visceral dividido pela área de gordura subcutânea. O índice de massa magra (IMM) foi definido como a área da massa magra no nível de L3 dividida pela altura (massa magra em cm² / altura em m²). Para a classificação de depleção de massa muscular foram utilizados os valores de índice de massa magra de <39cm²/m² para mulheres (Arends et al. 2016). Foi avaliada ainda a densidade muscular média (Figura 2) em unidades Hounsfield (HU), sendo criada uma nova variável a partir da multiplicação entre o IMM e a densidade muscular média, denominada “IMMD” (Weinberg et al. 2018).

Foram avaliados ainda o aspecto morfológico do músculo psoas, de acordo com os critérios propostos por Hanaoka et al. (2017). Para avaliação do músculo psoas, foram realizadas as medidas dos eixos longo (EL) e curto (EC) do músculo nas mesmas imagens axiais ao nível de L3 realizadas para medida da massa magra. A morfologia do músculo psoas foi categorizada de acordo com o grau de atrofia muscular em: grau 0, quando a relação EC/EL for superior a 2/3; grau 1, quando a relação EC/EL for igual ou inferior a 2/3 e superior a 1/2; grau 2, quando a relação EC/EL for igual ou inferior a 1/2 e superior a 1/3; grau 3, quando a relação EC/EL for igual ou inferior a 1/3 e superior a 1/4; e grau 4, quando a relação EC/EL for inferior a 1/4 (Figura 3).

A Tabela 1 resume as variáveis obtidas a partir da análise da TC.

Tabela 1 - Variáveis de composição corporal avaliada na TC.

VARIÁVEL	TIPO	UNIDADE OU CATEGORIAS
Área da massa magra	Contínua	cm ²
Índice de massa magra (IMM)	Contínua e Categórica	Normal: ≥ 39 cm ² /m ² Baixa: < 39 cm ² /m ²
Densidade muscular média	Contínua	HU
IMMD	Contínua	HUcm ² /m ²
Área da gordura visceral (VAT)	Contínua e Categórica	Normal: ≤ 100 cm ² Aumentada: > 100 cm ²
Área da gordura subcutânea (SAT)	Contínua	cm ²
Relação VAT/SAT	Contínua	

**Figura 1** - Exemplo de Avaliação da composição corporal (gordura subcutânea, gordura visceral, massa magra) através da análise das imagens das TC.**Figura 2** - Exemplo de Avaliação da densidade muscular através da análise das imagens das TC.

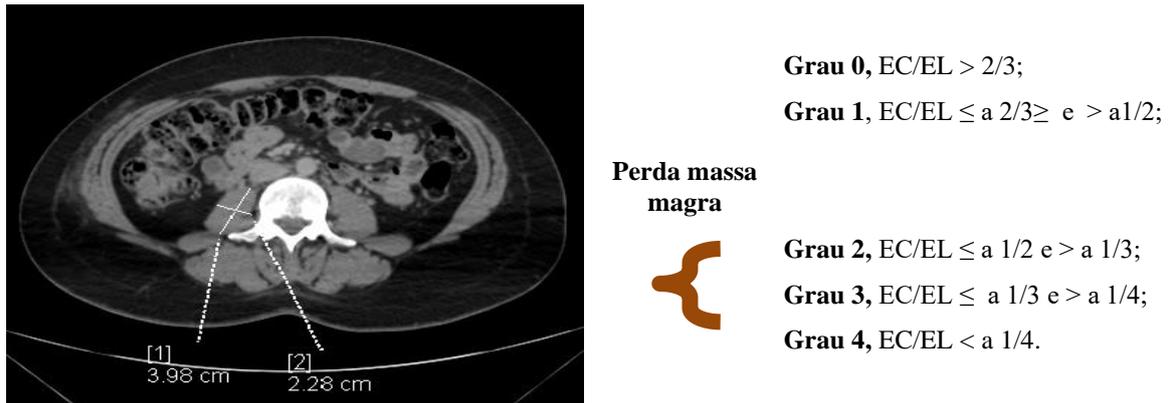


Figura 3 - Exemplo de Avaliação do aspecto morfológico do musculo psoas através da análise das imagens das TC.

3.5 AVALIAÇÃO DE COVARIÁVEIS

Foi confeccionada uma ficha de coleta de dados. Nela, foram inseridas variáveis clínicas e anatomopatológicas obtidas do prontuário eletrônico das pacientes, como idade, data do diagnóstico, avaliação antropométrica (peso, altura e IMC), estadiamento (TNM), realização de quimioterapia e/ou radioterapia, complicações do tratamento, sobrevida global e livre de doença (Tabela 2).

Tabela 2 - Variáveis clínicas e anatomopatológicas avaliadas.

VARIÁVEL	TIPO	UNIDADE OU CATEGORIAS
Idade	Contínua	Anos
Peso ao diagnóstico	Contínua	Kg
Altura	Contínua	metros
IMC	Contínua	Kg/m ²
Tamanho do tumor (ao diagnóstico)	Contínua	Maior eixo em milímetros (mm)
Estadiamento T (ao diagnóstico)	Catagórica Ordinal	1- T1 2- T2 3- T3 4- T4
Estadiamento N (ao diagnóstico)	Catagórica Ordinal	1- N0 2- N1 3- N2 4- N3
Estadiamento M (ao diagnóstico)	Catagórica Ordinal	1- M0 2- M1
Estádio Clínico (ao diagnóstico)	Catagórica Ordinal	1- I 2- II 3- III 4- IV
Tipo histológico	Catagórica	1- Tipo não especial (NST) - CDI 2- Tipos Especiais
Subtipo molecular	Catagórica	1- Luminal A 2- Luminal B 3- Her-2 4- Triplo-negativo
Fez QT neoadjuvante?	Catagórica	1- Não 2- Sim
Complicações da QT neoadjuvante	Catagórica	1- Não 2- Sim
Tipo de Cirurgia	Catagórica	1- Conservadora 2- Mastectomia
Complicações da cirurgia	Catagórica	1- Não 2- Sim
Fez QT adjuvante?	Catagórica	1- Não 2- Sim
Complicações da QT adjuvante	Catagórica	1- Não 2- Sim
Fez RT adjuvante?	Catagórica	1- Não 2- Sim
Complicações da RT adjuvante	Catagórica	1- Não 2- Sim
Fez hormonioterapia?	Catagórica	1- Não 2- Sim
Complicações da hormonioterapia	Catagórica	1- Não 2- Sim
Tempo de sobrevida	Contínua	meses
Tempo de sobrevida livre de doença	Contínua	meses
Presença de recidiva local	Catagórica	1- Não 2- Sim
Presença de metástase a distância	Catagórica	1- Não 2- Sim
Status do paciente	Catagórica	1- Vivo sem doença 2- Vivo com doença 3- Sem informação 4- obito

4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As informações coletadas a partir das imagens e do prontuário eletrônico foram processadas utilizando-se o *software Statistical Package for Social Science* (SPSS) na versão 20. Foram calculados os parâmetros da estatística descritiva adotando-se as medidas usuais de tendência central (Média, Mediana e Moda) e cálculos de frequências simples e relativas.

Foram realizados testes estatísticos para correlação entre as variáveis, utilizando-se os testes Qui-Quadrado de Pearson e Teste Exato de Fisher para as frequências das variáveis categóricas; teste T de *Student*, para as variáveis contínuas com distribuição normal; e Mann-Whitney, para as variáveis contínuas sem distribuição normal. Para análise multivariada, foi realizada regressão logística binária, utilizando a presença de recidiva como variável dependente.

No modelo de regressão, foram incluídas como variáveis preditoras aquelas com $p < 0,10$ na análise univariada e foi calculado o *odds ratio* (OR) de todas as variáveis. Para estas análises estatísticas, as variáveis contínuas foram categorizadas em dois grupos a partir de ponto de corte definido pela estatística *LogRank*. Para análise da sobrevida livre de recidiva foi utilizada a curva de Kaplan-Meier. Para comparação da curva de sobrevida em diferentes grupos foi utilizado o teste de *LogRank* e a regressão de Cox para estimativa da razão de risco (HR – *Hazard Ratio*), com intervalo de confiança de 95% (CI95%). O nível de significância adotado foi de 5%.

5 RESULTADOS

5.1 DESCRIÇÃO DA AMOSTRA

De 1125 pacientes elegíveis, 750 não preenchiam os critérios de inclusão e outras 113 foram excluídas (Figura 4). Deste modo, foi incluído um total de 262 pacientes, com idade média encontrada foi de $51,9 \pm 12,4$ anos, variando de 27 a 86 anos. O tamanho médio dos tumores foi de $30,9 \pm 20,8$ mm, variando de 2 a 120 mm. As características do tumor estão representadas na Tabela 3 e os dados relacionados ao tratamento oncológico na Tabela 4. A média do IMC dos pacientes avaliados foi de $27,4 \pm 5,1$ kg/m², variando de 13,8 a 46,3 kg/m². Em relação à graduação do IMC, 2 pacientes (0,8%) foram classificadas como desnutrição, 85 (32,4%) como eutrofia, 108 (41,2%) como sobrepeso e 67 (25,6%) como obesidade.

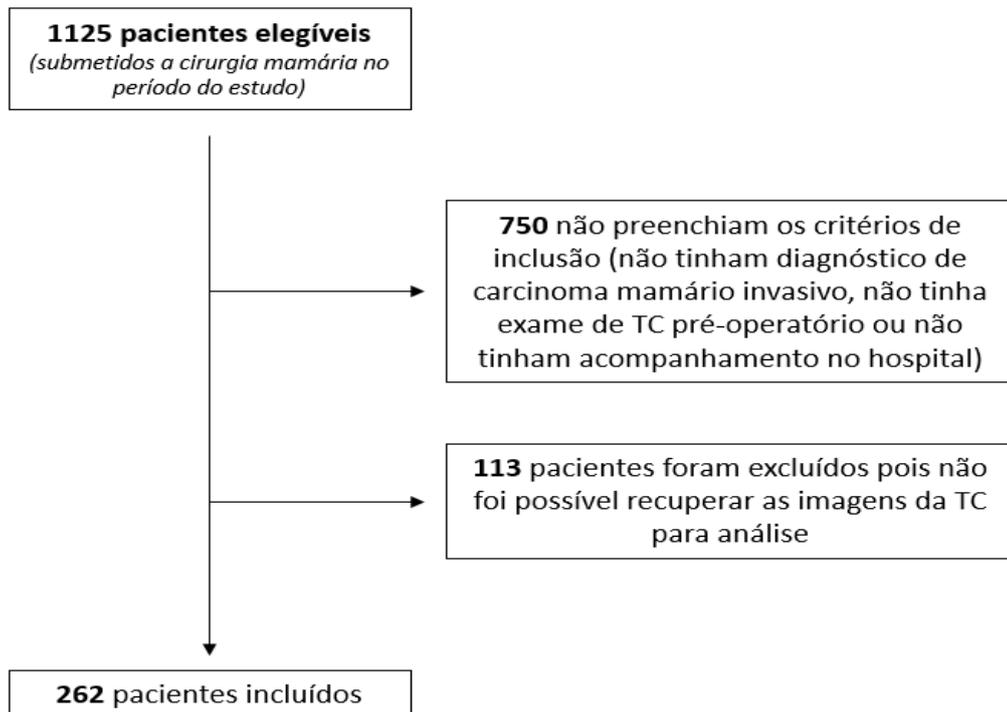


Figura 4 - Fluxograma dos casos incluído no estudo.

Tabela 3 - Características do tumor nas pacientes incluída (n = 262).

Variável	N(%)
Estadiamento T	
T1	83 (31,7%)
T2	105 (40,1%)
T3	50 (19,1%)
T4	24 (9,2%)
Estadiamento N	
N0	128 (48,9%)
N1	84 (32,1%)
N2	37 (14,1%)
N3	13 (5,0%)
Estadiamento Clínico	
I	69 (26,3%)
II	100 (38,2%)
III	92 (35,1%)
Tipo Histológico	
Tipo não especial (CDI)	217 (82,8%)
Tipos especiais	44 (16,8%)
Subtipo Molecular	
Luminal A	41 (15,6%)
Luminal B	143 (54,6%)
HER-2	35 (13,4%)
Triplo-negativo	41 (15,6%)

Tabela 4 - Características do tratamento nas pacientes incluída (n = 262).

Variável	N(%)
Quimioterapia Neoadjuvante	100 (38,2%)
Resposta a quimioterapia neoadjuvante	
RCB 0 (resposta completa)	36 (36,7%)
RCB I	7 (7,1%)
RCB II	32 (32,7%)
RCB III	23 (23,5%)
Cirurgia	
Conservadora	83 (31,7%)
Mastectomia	178 (67,9%)
Quimioterapia Adjuvante	169 (64,5%)
Radioterapia Adjuvante	212 (80,9%)
Hormonioterapia	205 (78,2%)

5.2 AVALIAÇÃO DA COMPOSIÇÃO CORPORAL PELA TC

Os dados descritivos das variáveis relacionadas à composição corporal na TC estão descritos nas tabelas 5 e 6. Baixo IMM foi observado em 35 pacientes (13,4%) e VAT elevada em 123 (46,9%). Foi realizada correlação entre as variáveis clínicas com a classificação da massa muscular pelo IMM (Tabela 7) e a gordura visceral – VAT (Tabela 8).

Tabela 5 - Avaliação composição corporal pela TC – variáveis contínuas.

Variável	Média ± Desvio-padrão (Intervalo)
Área massa magra	118,6 ± 19,6 cm ² (12,1-188,5 cm ²)
Índice de massa magra	45,9 ± 7,2 cm ² /m ² (4,2-71,9 cm ² /m ²)
Densidade média musculatura	36,9 ± 11,1 HU (6,0-127,9 HU)
IMMD	1691,6 ± 559,2 HUcm ² /m ² (100,8-6163,0 cm ² /m ²)
VAT	106,5 ± 74,0 cm ² (8,0-353,8 cm ²)
SAT	238,7 ± 114,1 cm ² (24,8-818,7 cm ²)
VAT/SAT	0,45 ± 0,28 (0,07-1,79)

Tabela 6 - Avaliação composição corporal pela TC – variáveis categóricas.

Variável	N(%)
IMM	
Normal	227 (86,6%)
Baixo	35 (13,4%)
Psoas	
Categoria 0	35 (13,4%)
Categoria 1	127 (48,5%)
Categoria 2	97 (37,0%)
Categoria 3	2 (0,8%)
Categoria 4	1 (0,4%)
VAT	
Normal	139 (53,1%)
Elevada	123 (46,9%)

Tabela 7 - Correlações entre as categorias do índice de massa magra (IMM) com variáveis clínicas e anatomopatológicas.

Variável	IMM		p
	Baixo	Normal	
Idade (anos)	52,1 ± 13,1	51,9 ± 12,2	0,923
IMC			<0,001
Desnutrição	0 (0%)	2 (100%)	
Eutrofia	23 (27,2%)	62 (72,9%)	
Sobrepeso	10 (9,3%)	98 (90,7%)	
Obesidade	2 (3,0%)	65 (97,0%)	
Estadiamento Clínico			0,579
I	9 (13,0%)	60 (87,0%)	
II	16 (16,0%)	84 (84,0%)	
III	10 (10,9%)	82(89,1%)	
Tipo Histológico			1,000
Tipo não especial	29 (13,4%)	188 (86,6%)	
Tipos especiais	6 (13,6%)	38 (86,4%)	
Subtipo Molecular			0,184
Luminal A	5 (12,2%)	36 (87,8%)	
Luminal B	17 (11,9%)	126 (88,1%)	
HER-2	3 (8,6%)	32 (91,4%)	
Triplo-negativo	10 (24,4%)	31 (75,6%)	
Quimioterapia neoadjuvante			0,354
Não	19 (11,8%)	142 (88,2%)	
Sim	16 (16,0%)	84 (84,0%)	
Cirurgia			1,000
Conservadora	11 (13,2%)	72 (86,8%)	
Mastectomia	24 (13,5%)	154 (86,5%)	

Tabela 8 - Correlações entre as categorias do tecido adiposo visceral (VAT) com variáveis clínicas e anatomopatológicas.

Variável	VAT		p
	Normal	Elevada	
Idade (anos)	47,7 ± 11,3	56,7 ± 11,9	<0,001
IMC			<0,001
Desnutrição	1 (50%)	1 (50%)	
Eutrofia	71 (83,5%)	14 (16,5%)	
Sobrepeso	59 (54,6%)	49 (45,4%)	
Obesidade	8 (11,9%)	59 (88,1%)	
Estadiamento Clínico			0,539
I	38 (55,1%)	31 (44,9%)	
II	49 (49,0%)	51 (51,0%)	
III	52 (56,5%)	40 (43,5%)	
Tipo Histológico			0,741
Tipo não especial	117 (53,9%)	100 (46,1%)	
Tipos especiais	22 (50,0%)	22 (50,0%)	
Subtipo Molecular			0,474
Luminal A	20 (48,8%)	21 (51,2%)	
Luminal B	72 (50,3%)	71 (49,7%)	
HER-2	22 (62,8%)	13 (37,2%)	
Triplo-negativo	24 (58,5%)	17 (41,5%)	
Quimioterapia neoadjuvante			0,011
Não	75 (46,6%)	86 (53,4%)	
Sim	63 (63,0%)	37 (37,0%)	
Cirurgia			0,184
Conservadora	39 (46,9%)	44 (53,1%)	
Mastectomia	100 (56,2%)	78 (43,8%)	

5.3 ANÁLISE DE SOBREVIDA LIVRE DE DOENÇA (SLD)

O tempo médio de acompanhamento foi de média $32,8 \pm 1,8$ meses (mediana: 33 meses; IC95%: 29,5-36,5 meses). Durante o período de acompanhamento 11 pacientes (4,2%) tiveram recidiva local, 27 (10,3%) tiveram metástase a distância e 7 (2,7 %) evoluíram para óbito.

Na análise univariada, as variáveis que apresentaram associação significativa com a presença de recidiva foram: IMM, IMMD, VAT/SAT, subtipo triplo-negativo e realização de QT neoadjuvante (Tabela 9). Na análise multivariada, apenas IMMD, VAT/SAT e realização de QT neoadjuvante confirmaram significância estatística (Tabela 10).

Tabela 9 - Cox recidiva – análise univariada da sobrevida livre de doença (SLD).

Variável	Categorias	Coeficiente	Std. Error	HR	IC 95%		p
					Inferior	Superior	
Idade	>=50 anos			Ref			
	< 50 anos	-0,274	0,476	0,760	0,299	1,932	0,565
IMM	Normal			Ref			
	Baixo	1,303	0,508	3,682	1,361	9,961	0.010
IMMD	>1666			Ref			
	<1666	1,228	0,527	3,416	1,217	9,589	0.020
VAT/SAT	<=0,47			Ref			
	>0,47	-1,170	0,633	0,310	0,090	1,073	0.064
VAT	Elevada			Ref			
	Normal	0,672	0,501	1,959	0,734	5,225	0.179
Tipo Histológico	Especiais			Ref			
	NST	-0,193	0,568	0,824	0,271	2,507	0,733
Estadiamento clínico	I			Ref			
	II	1,276	0,792	3,583	0,759	16,921	0,107
	III	1,363	0,793	3,910	0,827	18,489	0,085
Subtipo	Luminal A			Ref			
	Luminal B	1,392	1,057	4,024	0,507	31,940	0,188
	HER2	1,416	0,080	1,491	0,093	23,920	0,778
	Tripla-negativo	2,236	1,119	9,358	1,043	83,960	0,046
QT neo	Não			Ref			
	Sim	0,926	0,477	2,252	0,992	6,430	0,052
Tipo de Cirurgia	Mastectomia			Ref			
	Conservadora	-0,132	0,501	0,876	0,328	2,342	0,792

Tabela 10 - Cox recidiva – análise multivariada

Variável	Categorias	Coeficiente	Std. Error	HR	IC 95%		p
					Inferior	Superior	
IMMD	<1666	1,601	0,537	4,956	1,728	14,211	0,003
VAT/SAT	>0,47	1,478	0,647	4,386	1,234	15,583	0.022
QT neo	Sim	0,953	0,482	2,593	1,008	6,668	0,048

As Figuras 5 a 17 demonstram as curvas de Kaplan-Meier para avaliação da sobrevida livre de doença de acordo com as variáveis de interesse. Observou-se diferença estatisticamente significativa nas curvas de sobrevida de acordo com a realização de QT neoadjuvante (Figura 10), IMM (Figura 12), IMMD (Figura 13) e VAT/SAT (Figura 15).

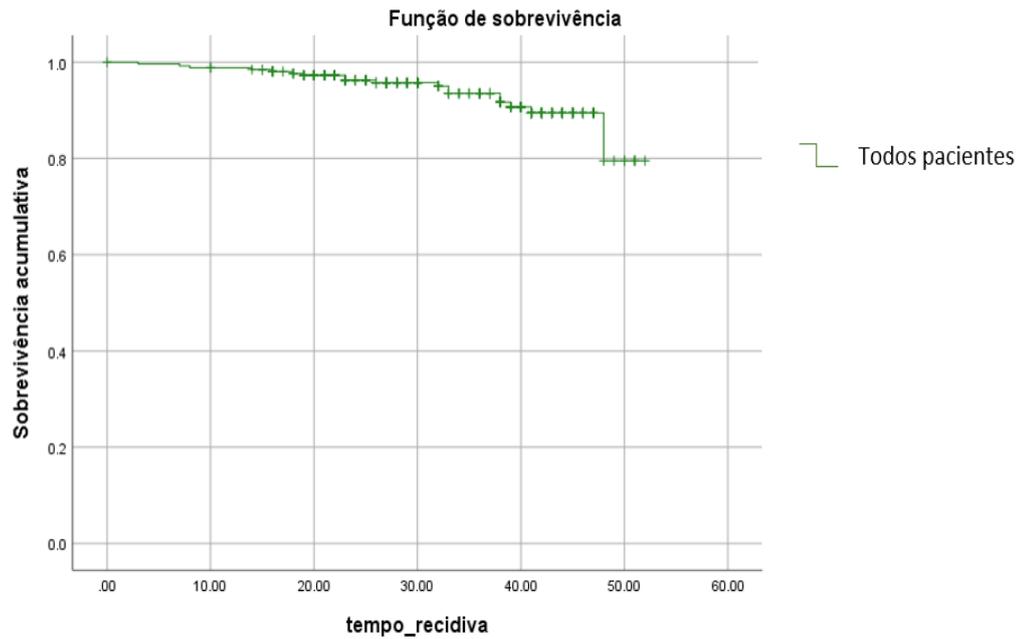
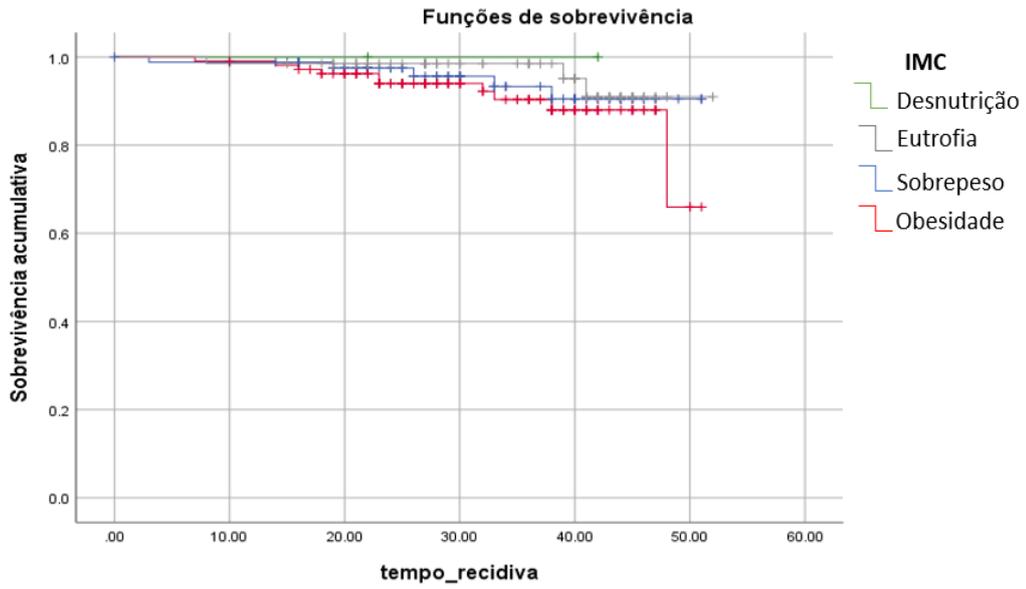
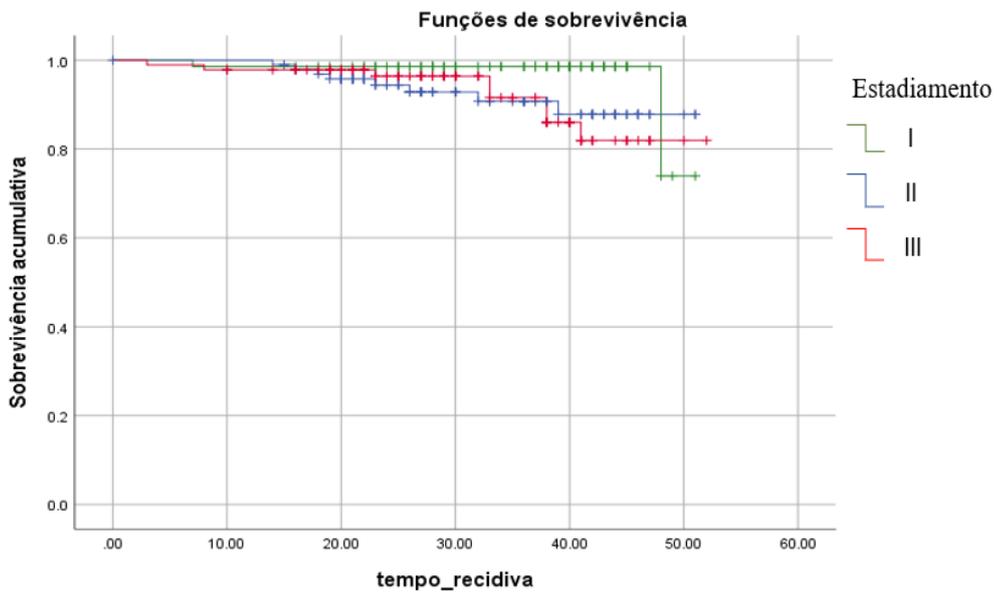


Figura 5 - Curva de sobrevida livre de doença em todos os pacientes avaliados.



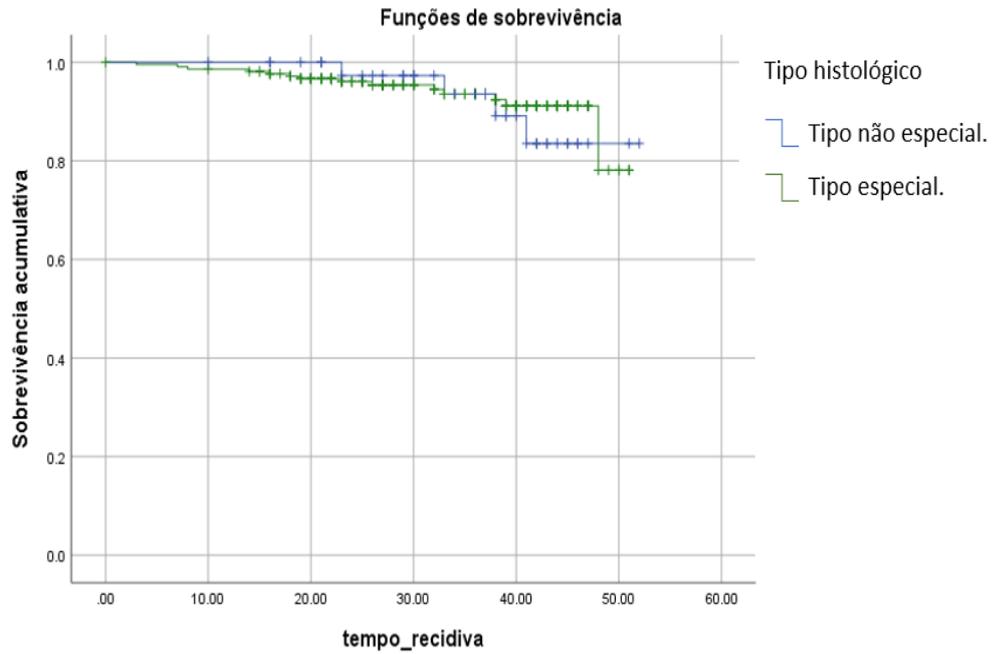
	Qui-quadrado	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	2,072	3	0,558

Figura 6 - Curva de sobrevida livre de doença de acordo com o índice de massa corporal (IMC).



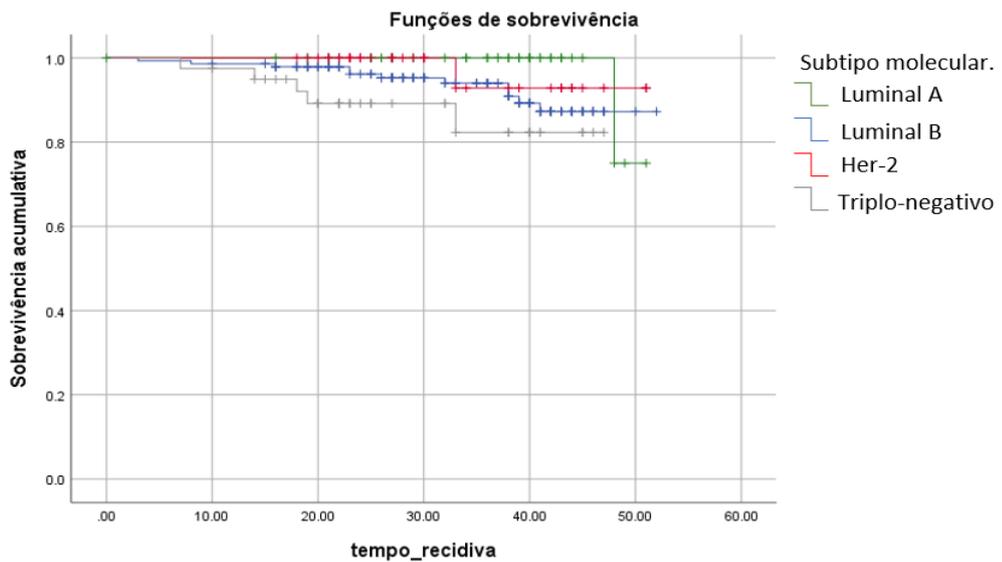
	Qui-quadrado	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	3,589	2	0,166

Figura 7 - Curva de sobrevida livre de doença de acordo com o estadiamento.



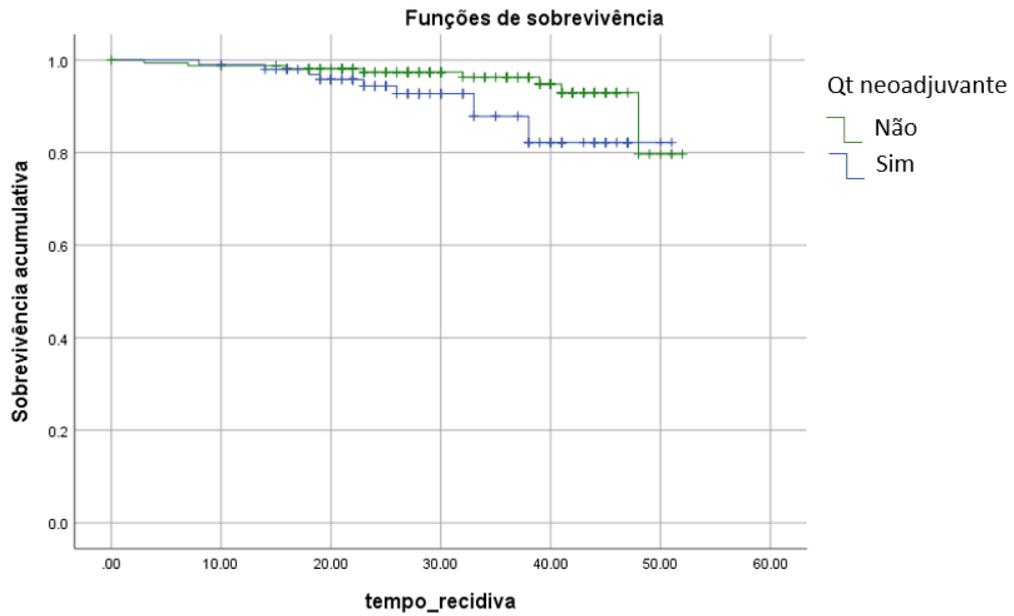
	Qui-quadrado	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	0,117	1	0,733

Figura 8 - Curva de sobrevida livre de doença de acordo com o tipo histológico.



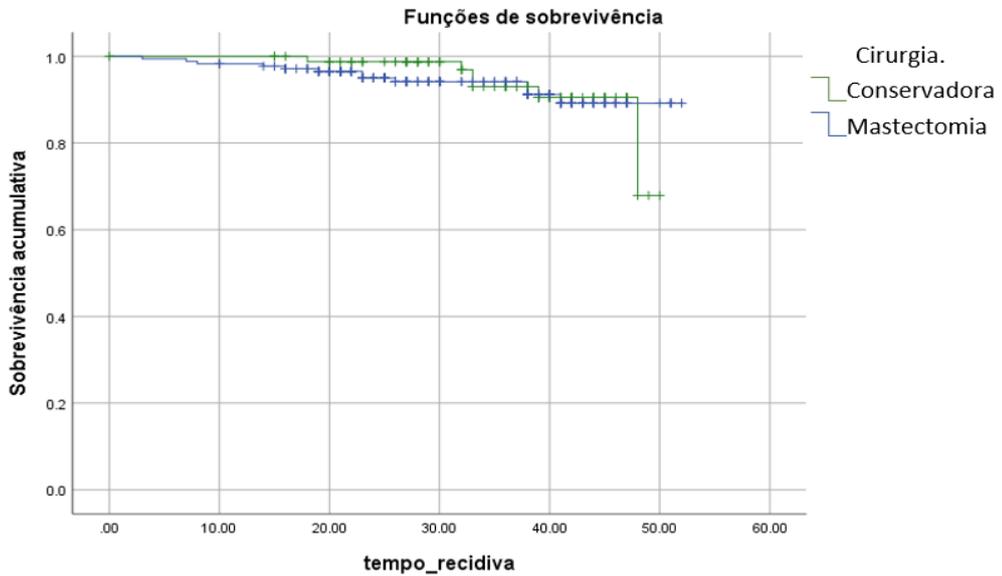
	Qui-quadrado	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	7,094	3	0,069

Figura 9 - Curva de sobrevida livre de doença de acordo com o subtipo molecular.



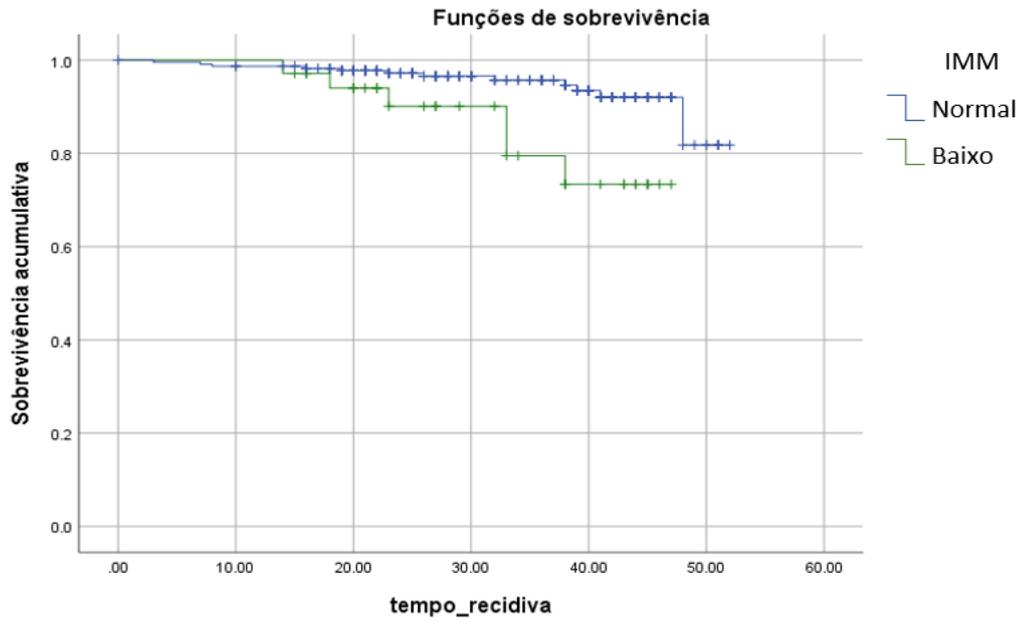
	Qui-quadrado	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	4,053	1	0,044

Figura 10 - Curva de sobrevida livre de doença de acordo com a realização de QT neoadjuvante.



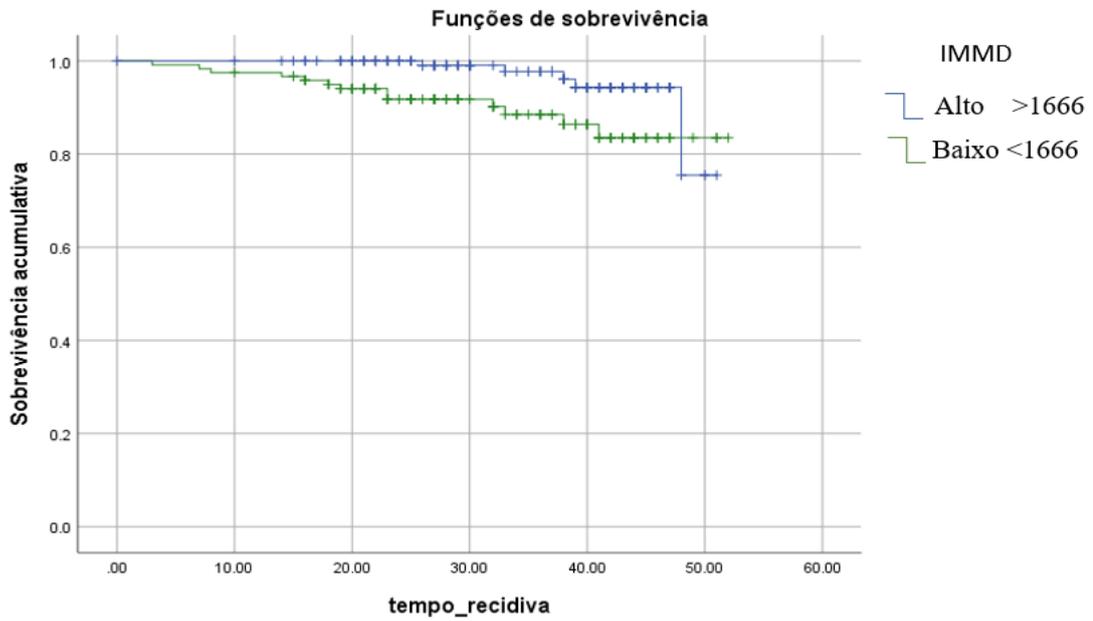
	Qui-quadrado	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	0,069	1	0,792

Figura 11 - Curva de sobrevida livre de doença de acordo com o tipo de cirurgia.



	Qui-quadrado	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	7,594	1	0,006

Figura 12 - Curva de sobrevida livre de doença de acordo com o índice de massa muscular (IMM).



	Qui-quadrado	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	6,171	1	0,013

Figura 13 - Curva de sobrevida livre de doença de acordo com o calibre do músculo esquelético (IMMD).

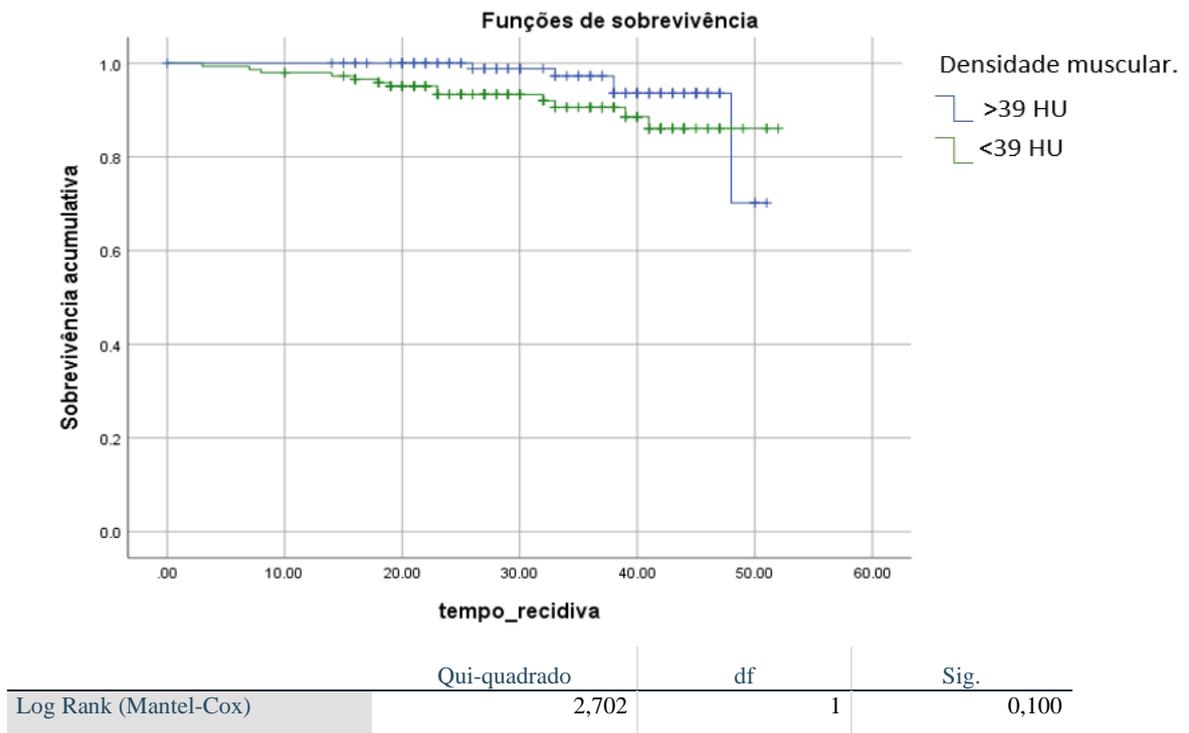


Figura 14 - Curva de sobrevida livre de doença de acordo com a densidade muscular média.

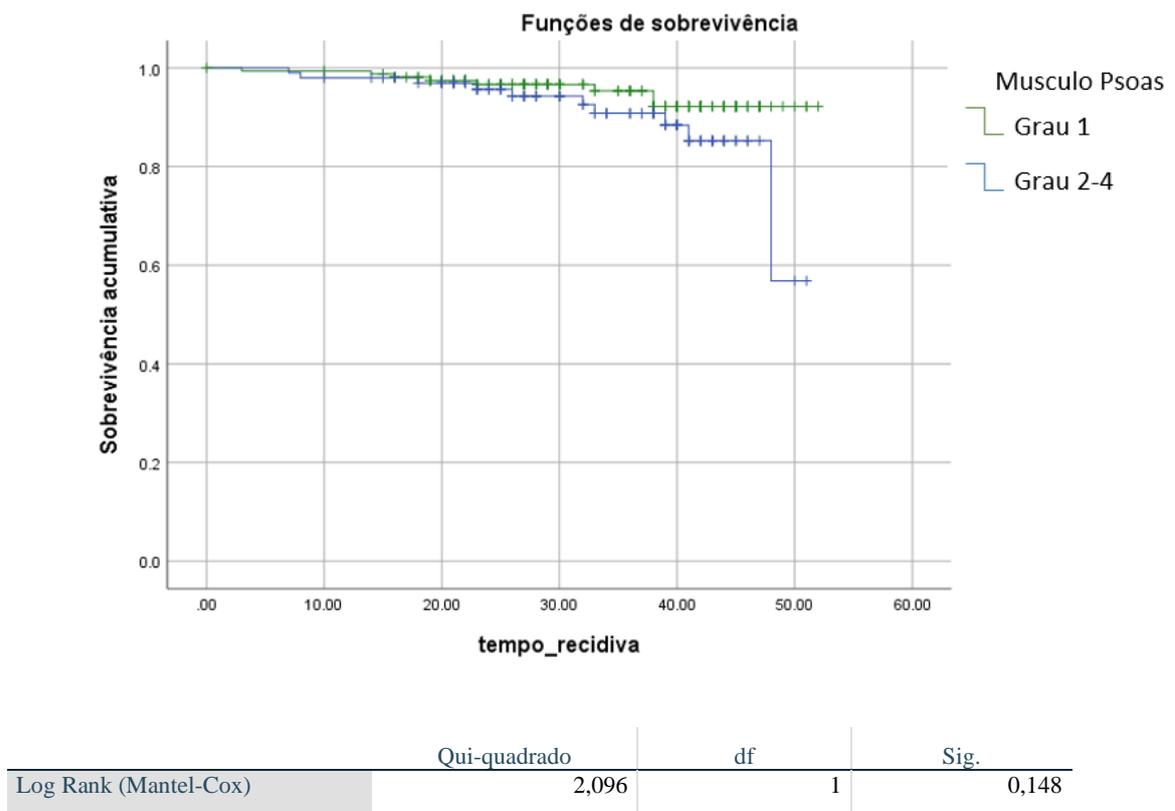
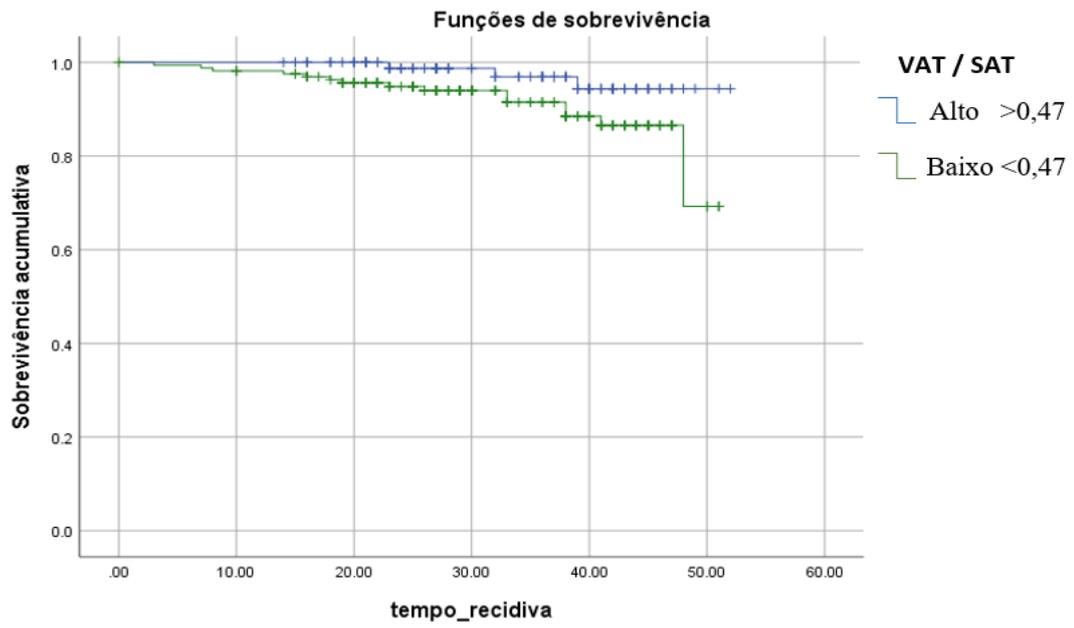
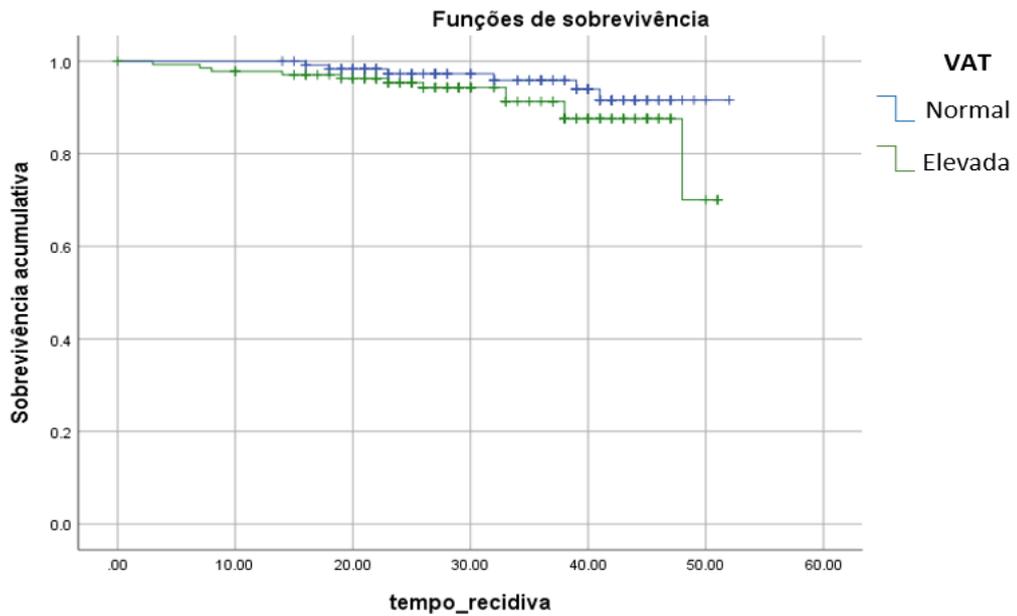


Figura 15 - Curva de sobrevida livre de doença de acordo com o grau do psoas.



	Qui-quadrado	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	3,836	1	0,050

Figura 16 - Curva de sobrevida livre de doença de acordo com a relação tecido adiposo visceral e tecido adiposo subcutâneo (VAT/SAT).



	Qui-quadrado	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1,876	1	0,171

Figura 17 - Curva de sobrevida livre de doença de acordo com a tecido adiposo visceral (VAT).

6 DISCUSSÃO

Nossos resultados mostraram que a maioria dos pacientes com câncer de mama não metastático estudados apresentou valores normais de massa muscular e cerca de metade apresentou valores aumentados de gordura visceral na TC. A análise da composição corporal na TC demonstrou ter importante valor prognóstico no nosso trabalho, observando-se associação significativa entre medidas de massa muscular (IMMD) e tecido adiposo (relação VAT/SAT) com a SLD na análise multivariada na nossa amostra.

Caan et al. (2018) avaliaram 3.241 pacientes com câncer de mama em estágio II ou III e descobriram que 34% apresentavam baixo IMM. Utilizando os mesmos critérios, encontramos prevalência de apenas 13% de baixo IMM no presente estudo, o que poderia ser explicado pela amostra heterogênea, com 26% de câncer de mama estágio I no presente estudo. Naquele estudo, as medidas de massa muscular e tecido adiposo feitas pela TC forneceram informações prognósticas significativas, superiores aos valores do IMC.

Correlacionando as medidas do IMM e VAT com as variáveis clínicopatológicas, encontramos correlação significativa entre o IMM e o IMC, e entre o VAT e idade, IMC e realização de QT neoadjuvante. Os pacientes com sobrepeso ou obesidade pelo IMC apresentaram menor percentual de baixa massa muscular e maior percentual de VAT aumentado em relação aos pacientes eutróficos. Apesar disso, ainda observamos pacientes com IMC elevado com baixa massa muscular e pacientes eutróficos com VAT aumentado, demonstrando que o IMC isoladamente não permite avaliar adequadamente os diferentes componentes da composição corporal.

Apesar da maioria dos estudos publicados definir a sarcopenia como baixo IMM na TC, essa definição está desatualizada. Conforme definido pelo Grupo de Trabalho Europeu sobre Sarcopenia em Pessoas Idosas (EWGSOP), a sarcopenia é um distúrbio muscular esquelético progressivo e generalizado associado ao aumento da probabilidade de resultados adversos. Em sua definição de 2019, o EWGSOP usa baixa força muscular como o parâmetro principal da sarcopenia, enquanto a presença de baixa quantidade ou qualidade muscular é usada para confirmar o diagnóstico (Roubenoff et al. 1993).

Estudos publicados mostram resultados diferentes em relação ao impacto da baixa massa muscular no prognóstico do câncer de mama não metastático. Em uma revisão sistemática realizada por Rossi et al. (2019), os autores identificaram 13 estudos que avaliaram

o impacto da baixa massa muscular avaliada na TC ao nível de L3 nos desfechos clínicos. Entre esses estudos, oito concluíram que a sarcopenia é um importante fator de risco para pior prognóstico no câncer de mama e cinco não mostraram associação significativa (Rossi et al. 2019).

O IMM é usado há muito tempo para avaliar a quantidade muscular e, recentemente, a radiodensidade tem sido sugerida para avaliar a qualidade muscular na TC. A densidade muscular transmite a composição do tecido muscular, independente da quantidade muscular, e está inversamente relacionada à infiltração gordurosa do músculo esquelético, conhecida como miosteatose. IMM e densidade muscular são definidos independentemente um do outro e ambos demonstraram ser bons indicadores prognósticos em pacientes com câncer. Uma metanálise publicada por Aleixo et al. (2019) mostrou que a baixa massa muscular está associada a maior toxicidade à quimioterapia, bem como menor sobrevida para mulheres com câncer de mama precoce, e que a baixa densidade muscular é um fator de pior prognóstico para sobrevida global em pacientes com câncer de mama metastático.

Weinberg et al. (2018) sugeriram o uso de IMMD como uma nova métrica para fornecer uma medida integrada de qualidade e quantidade do músculo esquelético dos pacientes. Os autores avaliaram 241 pacientes com câncer de mama em estágio inicial e descobriram que o IMM se correlacionou melhor com o aumento da idade do que a densidade muscular isoladamente, no entanto, esse estudo não explorou seu impacto no prognóstico dos pacientes. No presente estudo, o IMMD foi um melhor marcador de SLD do que o IMM na análise multivariada, sugerindo que essa métrica poderia melhorar a avaliação da massa muscular na TC.

Os resultados do presente estudo também mostraram que os pacientes com baixa relação VAT/SAT tiveram pior SLD. Deluche et al. (2018) avaliaram 119 mulheres com câncer de mama precoce e descobriram que a razão VAT/SAT menor foi associada a pior sobrevida livre de doença e sobrevida global na análise univariada, mas não foi confirmada na análise multivariada, provavelmente devido ao pequeno tamanho da amostra. Bradshaw et al. (2019) avaliaram a relação entre VAT, SAT e sobrevida entre 3.235 mulheres com câncer de mama em estágios II e III. Eles demonstraram que aumento da gordura subcutânea (SAT) estava relacionado a maior risco de morte, mas nenhuma relação foi encontrada com a gordura visceral (VAT), e sugeriram que o SAT pode ser um fator de risco subestimado para mortalidade em pacientes com câncer de mama.

Os motivos relacionados ao pior prognóstico em pacientes com baixa relação VAT/SAT ainda não são totalmente compreendidos. O VAT é frequentemente citado como a medida

relevante por causa de seus efeitos sistêmicos na hiperinsulinemia, inflamação e síntese de estrogênio endógeno (Shen et al. 2004). No entanto, o SAT abdominal pode ter efeitos metabólicos semelhantes e independentes do VAT (Voron et al. 2015). SAT abdominal está mais fortemente correlacionado com o tecido adiposo da mama do que o VAT (Villaseñor et al. 2012; Yip et al. 2015). O tecido adiposo da mama está envolvido na produção de citocinas inflamatórias e encoraja a produção de estrogênio endógeno. Assim, um aumento relativo no SAT em relação ao VAT, levando a uma relação VAT / SAT mais baixa, poderia estar associado a uma maior inflamação do tecido adiposo mamário, fornecendo um ambiente que estimula o desenvolvimento e crescimento de tumores (Edelstein e Barrett-Connor 1993).

A avaliação morfológica do músculo psoas já foi sugerida por alguns autores como potencial substituto da área da massa muscular na TC, por ser uma variável de mensuração mais fácil na rotina clínica (Hanaoka et al. 2017). No entanto, não encontramos associação entre esta variável e a SLD no nosso estudo. Isso pode ter ocorrido devido ao nosso pequeno número de pacientes com baixa massa muscular na nossa amostra, sugerindo que a alteração na morfologia do psoas seja um evento mais tardio no processo de sarcopenia.

Este estudo tem algumas limitações relacionadas principalmente ao seu desenho retrospectivo, com amostra heterogênea e período de acompanhamento relativamente baixo. Como as tomografias abdominais não são sistematicamente usadas para estadiamento em todas as pacientes com câncer de mama, incluímos apenas pacientes que realizaram TC inicial baseada em protocolos institucionais. Em um grande número de casos também não foi possível recuperar as imagens da TC no nosso arquivo digital para cálculo das medidas de composição corporal, o que resultou num maior número de casos excluídos do trabalho.

Apesar destas limitações, nossos resultados confirmaram que as medidas de composição corporal baseadas na TC podem ser usadas como importantes biomarcadores de imagem para avaliar o prognóstico em pacientes com câncer de mama não metastático. Essas informações devem ser incorporadas na avaliação tomográfica de rotina de pacientes com câncer de mama para fornecer informações adicionais úteis para orientar a terapia.

7 CONCLUSÃO

A maioria dos pacientes com câncer de mama não metastático estudados apresentou valores normais de massa muscular e cerca de metade apresentou valores aumentados de gordura visceral na TC. Apesar de termos encontrado correlação significativa entre o IMM e VAT com os valores de IMC, observamos que o IMC isoladamente não permite avaliar adequadamente os diferentes componentes da composição corporal.

Na análise multivariada, as medidas de composição corporal baseadas na TC que foram independentemente associados a pior SLD em nossa população foram baixo IMMD e baixa relação VAT/SAT.

8 REFERÊNCIAS

Albanese CV, Diessel E, Genant HK. Clinical applications of body composition measurements using DXA. *J Clin Densitom.* 2003 Summer;6(2):75-85.

Aleixo GFP, Williams GR, Nyrop KA, Muss HB, Shachar SS. Muscle composition and outcomes in patients with breast cancer: meta-analysis and systematic review. *Breast Cancer Res Treat* 2019;177(3):569-79.

Arce-Salinas C, Aguilar-Ponce JL, Villarreal-Garza C, Lara-Medina FU, Olvera-Caraza D, Alvarado Miranda A, et al. Overweight and obesity as poor prognostic factors in locally advanced breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2014 Jul;146(1):183-8

Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr* 2017;36(1):11-48.

Argilés JM, Busquets S, Stemmler B, López-Soriano FJ. Cachexia and sarcopenia: mechanisms and potential targets for intervention. *Curr Opin Pharmacol.* 2015 Jun;22:100-6.

Bonilla JAM, Tabanera MT, Mendoza LHR. El cáncer de mama en el siglo XXI: de la detección precoz a los nuevos tratamientos. **Radiología.** 2017;59(5):368-79.

Bradshaw PT, Cespedes Feliciano EM, Prado CM, Alexeeff S, Albers KB, et al. Adipose tissue distribution and survival among women with nonmetastatic breast cancer. *Obesity* 2019;27(6):997-1004.

Caan BJ, Cespedes Feliciano EM, Prado CM, Alexeeff S, Kroenke CH, et al. Association of muscle and adiposity measured by computed tomography with survival in patients with nonmetastatic breast cancer. *JAMA Oncol.* 2018 Jun 1;4(6):798-804.

Chien MY, Huang TY, Wu YT. Prevalence of sarcopenia estimated using a bioelectrical impedance analysis prediction equation in community-dwelling elderly people in Taiwan. *J Am Geriatr Soc*. 2008 Sep;56(9):1710-5.

Collins J, Noble S, Chester J, Coles B, Byrne A. The assessment and impact of sarcopenia in lung cancer: a systematic literature review. *BMJ Open*. 2014 Jan 2;4(1):e003697.

Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010 Jul;39(4):412-23.

Del Fabbro E, Parsons H, Warneke CL, Pulivarthi K, Litton JK, Dev R, et al. The relationship between body composition and response to neoadjuvant chemotherapy in women with operable breast cancer. *Oncologist*. 2012;17(10):1240-5.

Deluche E, Leobon S, Desport JC, Venat-Bouvet L, Usseglio J, Tubiana-Mathieu N. Impact of body composition on outcome in patients with early breast cancer. *Support Care Cancer* 2018;26(3):861-8.

Edelstein SL, Barrett-Connor E. Relation between body size and bone mineral density in elderly men and women. *Am J Epidemiol*. 1993 Aug 1;138(3):160-9.

Feliciano EMC, Kroenke CH, Meyerhardt JA, Prado CM, Bradshaw PT, Kwan ML, et al. Association of systemic inflammation and sarcopenia with survival in nonmetastatic colorectal cancer: results from the C SCANS Study. *JAMA Oncol*. 2017 Dec 1;3(12):e172319.

Hamada Y. Objective Data Assessment (ODA) Methods as Nutritional Assessment Tools. *J Med Invest*. 2015;62(3-4):119-22.

Hanaoka M, Yasuno M, Ishiguro M, Yamauchi S, Kikuchi A, Tokura M, et al. Morphologic change of the psoas muscle as a surrogate marker of sarcopenia and predictor of complications after colorectal cancer surgery. *Int J Colorectal Dis* 2017;32(6):847-856.

Hansen JB, Kristiansen K. Regulatory circuits controlling white versus brown adipocyte differentiation. *Biochem J*. 2006 Sep 1;398(2):153-68.

Harimoto N, Shirabe K, Yamashita YI, Ikegami T, Yoshizumi T, Soejima Y, et al. Sarcopenia as a predictor of prognosis in patients following hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg*. 2013 Oct;100(11):1523-30.

Janssen I, Ross R. Linking age-related changes in skeletal muscle mass and composition with metabolism and disease. *J Nutr Health Aging*. 2005 Nov-Dec;9(6):408-19.

Lee SY, Gallagher D. Assessment methods in human body composition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008 Sep;11(5):566-72

Malietzis G, Johns N, Al-Hassi HO, Knight SC, Kennedy RH, Fearon KC, et al. Low muscularity and myosteatosis is related to the host systemic inflammatory response in patients undergoing surgery for colorectal cancer. *Ann Surg*. 2016 Feb;263(2):320-5

Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2020.

Mourtzakis M, Prado CM, Lieffers JR, Reiman T, McCargar LJ, Baracos VE. A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2008 Oct;33(5):997-1006.

Mullie L, Afilalo J. CoreSlicer: a web toolkit for analytic morphomics. *BMC Med Imaging*. 2019 Feb 11;19(1):15.

Murray TE, Williams D, Lee MJ. Osteoporosis , obesity , and sarcopenia on abdominal CT : a review of epidemiology, diagnostic criteria, and management strategies for the reporting radiologist. *Abdom Radiol* 2017;42(9):2376-86.

O'Brien S, Twomey M, Moloney F, Kavanagh RG, Carey BW, Power D, et al. Sarcopenia and post-operative morbidity and mortality in patients with gastric cancer. *J Gastric Cancer*. 2018 Sep;18(3):242-252.

Pedersen L, Idorn M, Olofsson GH, Lauenborg B, Nookaew I, Hansen RH, et al. Voluntary running suppresses tumor growth through epinephrine- and IL-6-Dependent NK cell mobilization and redistribution. *Cell Metab*. 2016 Mar 8;23(3):554-62.

Prado CM, Heymsfield SB. Lean tissue imaging: a new era for nutritional assessment and intervention. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2014 Nov;38(8):940-53.

Rossi F, Valdora F, Bignotti B, Torri L, Succio G, Tagliafico AS. Evaluation of body Computed Tomography-determined sarcopenia in breast cancer patients and clinical outcomes: a systematic review. *Cancer Treat Res Commun* 2019;21:100154.

Roubenoff R, Kehayias JJ, Dawson-Hughes B, Heymsfield SB. Use of dual-energy x-ray absorptiometry in body-composition studies: not yet a "gold standard". *Am J Clin Nutr*. 1993 Nov;58(5):589-91.

Shen W, Punyanitya M, Wang Z, Gallagher D, St-Onge MP, Albu J, et al. Total body skeletal muscle and adipose tissue volumes: estimation from a single abdominal cross-sectional image. *J Appl Physiol* (1985). 2004 Dec;97(6):2333-8.

Voron T, Tselikas L, Pietrasz D, Pigneur F, Laurent A, Compagnon P, et al. Sarcopenia impacts on short- and long-term results of hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*. 2015 Jun;261(6):1173-83.

Villaseñor A, Ballard-Barbash R, Baumgartner K, Baumgartner R, Bernstein L, McTiernan A, et al. Prevalence and prognostic effect of sarcopenia in breast cancer survivors: the HEAL Study. *J Cancer Surviv*. 2012 Dec;6(4):398-406.

Weinberg MS, Shachar SS, Muss HB, Deal AM, Popuri K, Yu H, et al. Beyond sarcopenia: characterization and integration of skeletal muscle quantity and radiodensity in a curable breast cancer population. *Breast J*. 2018;24(3):278-84.

Yip C, Dinkel C, Mahajan A, Siddique M, Cook GJ, Goh V. Imaging body composition in cancer patients: visceral obesity, sarcopenia and sarcopenic obesity may impact on clinical outcome. *Insights Imaging*. 2015 Aug;6(4):489-97.

Anexo 1 - Artigo submetido para publicação.

Computed Tomography Assessment of Body Composition in Nonmetastatic Breast Cancer Patients: Which are the best prognostic markers?

Abstract

AIM: To correlate different body composition measures based on computed tomography (CT)-analysis of muscle mass, subcutaneous and visceral adipose tissue with disease-free survival (DFS) in newly diagnosed nonmetastatic breast cancer patients.

METHODS: This single center, retrospective cohort study included female patients with newly diagnosed nonmetastatic breast cancer between January/2016 and January/2018 at a referral cancer center. The assessment of body composition was performed on pretreatment CT (L3-level). Surface areas of subcutaneous adipose tissue (SAT), visceral adipose tissue (VAT) and skeletal muscle mass (SMM), as well as the mean skeletal muscle density (SMD) and the morphology of the psoas muscle (MPM), were assessed. VAT/SAT ratio, Skeletal Mass Index (SMI) and skeletal muscle gauge (SMG) were also calculated. The Kaplan-Meier curve was used to analyze disease-free survival (DFS). For multivariate analysis, multiple Cox regression models were performed using the stepwise backward method (likelihood ratio). The level of significance adopted was 5% ($p \leq 0.05$).

RESULTS: 262 patients were included, aged between 27 and 86 years (mean: 51.9 years). According to the body mass index (BMI), 2 patients (0.8%) classified as malnutrition, 85 (32.4%) as normal, and 175 (66.8%) as overweight or obese. Low SMI was observed in 35 patients (13.4%) and elevated VAT in 123 (46.9%). Kaplan-Meier curves showed statistically significant reduction in DFS in patients who underwent neoadjuvant chemotherapy ($p=0.044$), those with low SMI ($p=0.006$), low SMG ($p=0.013$) and high VAT/SAT ratio ($p=0.050$) (Figure). In the multivariate analysis, only SMG, VAT/SAT ratio and neoadjuvant chemotherapy confirmed statistical significance.

CONCLUSIONS: Our results confirmed that CT-based body composition measures could be used as important imaging biomarkers to assess prognosis in nonmetastatic breast cancer patients. Low SMG and VAT/SAT ratio were independently associated to worse DFS in our population.

Keywords: Breast Ultrasonography; Breast Diseases; Needle Biopsy.

Introduction

Nutritional status and body composition measures are important factors in breast cancer treatment.¹ Obesity is a known risk factor for breast cancer development, especially after menopause,

and it is associated with poorer prognosis in breast cancer patients.^{2,3} Recently, sarcopenia (low muscle mass) has also proven to be an important risk factor for mortality among breast cancer patients.⁴

Computed tomography (CT) is considered the gold standard for body composition assessment in oncology, including analysis of muscle mass, subcutaneous and visceral adipose tissue.⁵ Most cancer patients frequently undergo CT for diagnosis, staging and response evaluation, and the same exam can be used to assess body composition without additional radiation dose.⁶

Different CT-based muscle mass and adipose tissue measures have been used and correlated to breast cancer prognosis.⁷⁻¹⁵ However, there are still controversy about the best body composition biomarker on CT to predict outcomes. The aim of this study was to correlate different body composition measures based on CT-analysis of muscle mass, subcutaneous and visceral adipose tissue with disease-free survival (DFS) in newly diagnosed nonmetastatic breast cancer patients.

Materials and Methods

This single center, Institutional Review Board (IRB)-approved, retrospective cohort study included female patients with newly diagnosed nonmetastatic breast cancer between January 2016 and January 2018 at a referral cancer center. We excluded patients who did not have pretreatment abdominal CT images available for analysis or who did not perform the whole treatment and follow-up in the same institution.

Clinical information was obtained from electronic medical records, including patient age, weight, height, tumor size, clinical staging, histological type, molecular subtype, performed treatment (surgery, chemotherapy, radiation and hormone therapy) and follow-up information (recurrence and death). Body Mass Index (BMI) was calculated using weight and height data. Clinical staging was assessed using the American Joint Committee on Cancer (AJCC) eighth edition TNM staging system. All pretreatment biopsies were reviewed by the institution's pathology department. Tumor histological types were reported according to the World Health Organization (WHO) classification of tumors and molecular subtypes according to the St. Gallen's criteria.¹⁶ For patients submitted to neoadjuvant chemotherapy, pathological response was assessed according to the Residual Cancer Burden (RCB) protocol.¹⁷

CT scans were performed in a multidetector scanner and all CT images were reviewed by the same individual. The assessment of body composition was carried out through the analysis of axial tomographic section at the level of the third lumbar vertebral body (L3). Surface areas of subcutaneous adipose tissue (SAT), visceral adipose tissue (VAT) and skeletal muscle mass (SMM) were assessed through a semi-automatic method with manual correction, using the Coreslicer tool (Figure 1).¹⁸ Adipose tissue was defined as tissue with a density from -190 to -30 Hounsfield units (HU) and lean mass was defined as tissue with a density from -29 to +150 HU. The VAT was classified as elevated when the area was higher than 100 cm².¹⁹ Additionally, an index was calculated based on the VAT divided by

SAT areas (VAT/SAT ratio), as previously proposed.¹² Skeletal Mass Index (SMI) was defined as the area of muscle mass divided by square of the height, and muscle mass depletion was defined as SMI lower than 39 cm²/m².²⁰ The mean skeletal muscle density (SMD) in HU was also assessed and a skeletal muscle gauge (SMG) was generated from multiplying SMI and SMD.⁷ Finally, to assess the morphology of the psoas muscle (MPM), measurements of the long and short axes of the muscle were performed in the same axial CT image at the L3 level. The MPM score was defined as the ratio between the short and long axes and graded as: grade 0, greater than 2/3; grade 1, equal to or less than 2/3 and greater than 1/2; grade 2, equal to or less than 1/2 and greater than 1/3; grade 3, equal to or less than 1/3 and greater than 1/4; and grade 4, less than 1/4.²¹

Statistical analysis was performed using SPSS for Windows version 20.0. Categorical variables were expressed as absolute and relative frequencies, while quantitative variables were expressed as range, mean, and standard-deviation (SD). The chi-square and Fisher's exact tests were used to compare categorical variables; the Student's t test or the non-parametric Mann-Whitney test were used to compare quantitative variables between two groups according to the variable distribution. The Kaplan-Meier curve was used to analyze disease-free survival (DFS). The log-rank test and simple Cox regression were used to compare the survival curves between different groups, and to estimate the hazard ratio (HR) and 95% confidence interval (CI), respectively. Continuous variables with no well-established cut-off reference values (such as SMG and VAT/SAT ratio) were categorized in two groups using a cut-off point that was estimated using the maximally selected standardized log-rank statistic method. The estimated cut-offs were 0.47 for VAT/SAT ratio and 1666 for SMG to define values as low and high. For multivariate analysis, multiple Cox regression models were performed including variables that achieved a significance level of 0.1 in the single Cox regression; the final model was obtained using the stepwise backward method (likelihood ratio). The level of significance adopted was 5% ($p \leq 0.05$).

Results

From 375 patients fulfilling the inclusion criteria, 113 were excluded because they did not have CT images available for analysis. Thus, 262 patients were included, aged between 27 and 86 years (mean: 51.9 years). Clinical characteristics and performed treatment are detailed on Table 1. Mean BMI was 27.4 ± 5.1 kg/m² (range: 13.8 - 46.3 kg/m²), being 2 patients (0.8%) classified as malnutrition, 85 (32.4%) as normal, 108 (41.2%) as overweight and 67 (25.6%) as obese.

Descriptive results of body composition measures on CT are described in Table 2. Low SMI was observed in 35 patients (13.4%) and elevated VAT in 123 (46.9%). Analysis of MPM showed that 35 patients (13.4%) were classified as grade 0, 127 (48.5%) as grade 1, 97 (37.0%) as grade 2, 2 (0.8%) as grade 3, and 1 (0.4%) as grade 4.

The mean follow-up time was 32.8 ± 1.8 months (median: 33 months; Interquartile range: 29.5-36.5 months). During this period, 11 patients (4.2%) had local recurrence, 27 (10.3%) had distant metastasis and 7 (2.7%) died. In the univariate analysis, the variables that showed a significant

association with recurrence were: SMI, SMG, VAT/SAT ratio, triple-negative subtype and performance of neoadjuvant chemotherapy (Table 3). Kaplan-Meier curves also showed statistically significant reduction in DFS in patients who underwent neoadjuvant chemotherapy ($p=0.044$), those with low SMI ($p=0.006$), low SMG ($p=0.013$) and high VAT/SAT ratio ($p=0.050$) (Figure 2). In the multivariate analysis, only SMG, VAT/SAT ratio and performing neoadjuvant chemotherapy confirmed statistical significance (Table 4).

Discussion

Our results showed that body composition analysis on CT have an important prognostic value in nonmetastatic breast cancer. Both muscle mass and adipose tissue measures were related to DFS on multivariate analysis.

Caan et al.¹¹ evaluated 3241 patients with stage II or III breast cancer and found that 34% presented with low SMI. Using the same criteria, we found only 13% prevalence of low SMI in the present study, which could be explained by the heterogeneous sample, with 26% of stage I breast cancer in the present study. In that study, both sarcopenia and adiposity from clinically acquired CT scans provided significant prognostic information that outperform BMI.

Published studies show different results regarding the impact of sarcopenia in nonmetastatic breast cancer prognosis. In a systematic review performed by Rossi et al.⁸, the authors identified 13 studies that evaluated the impact of sarcopenia assessed at CT(L3-level) on clinical outcomes. Among these studies, eight concluded that sarcopenia is an important risk factor for poor prognosis in breast cancer and five did not show significant association.

Despite most published studies defines sarcopenia as low SMI on CT, this definition is outdated. As defined by the European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP), sarcopenia is a progressive and generalized skeletal muscle disorder associated with the increased likelihood of adverse outcomes. In its 2019 definition, EWGSOP uses low muscle strength as the primary parameter of sarcopenia, while the presence of low muscle quantity or quality is used to confirm the diagnosis.²²

SMI has been used for a long time to assess muscle quantity, and recently radiodensity have been suggested to assess muscle quality on CT. SMD conveys the composition of muscle tissue, independent of muscle quantity, and is inversely related to fatty infiltration of skeletal muscle, known as myosteatosis. SMI and SMD are defined independently of one another and both are demonstrated prognostic indicators for cancer outcomes. A meta-analysis published by Aleixo et al.¹⁵ showed that sarcopenia is associated to more severe chemotherapy toxicity as well as shorter survival for women with early nonmetastatic breast cancer, and that low muscle density is prognostic of overall survival for metastatic breast cancer.

Weinberg et al.⁷ suggested the use of SMG as a new metric to provide an integrated measure of quality and quantity of a patient's skeletal muscle. The authors evaluated 241 patients with early breast cancer and found that SMG correlated better with increasing age than SMI or SMD alone, however that

study did not explore its impact on outcomes. In the present study, SMG was a better predictor of DFS than SMI on multivariate analysis, suggesting that this metric could improve evaluation of skeletal muscle on CT.

The results of the present study also showed that patients with low VAT/SAT ratio had worse DFS. Deluche et al.¹² evaluated 119 women with early breast cancer and found that lower VAT/SAT ratio was associated with worse disease-free and overall survival on univariate analysis but it was not confirmed on multivariate analysis, probably due to the small sample size. Bradshaw et al.⁹ assessed the relationship between VAT, SAT and survival among 3,235 women with stage II and III breast cancer. They found that SAT was related to increased risk of death, but no relationship was found with VAT, and suggested that SAT may be an underappreciated risk factor for breast cancer-related death.

The reasons related to worse prognosis in patients with low VAT/SAT ratio are not yet fully understood. VAT is often cited as the relevant measure because of its systemic effects on hyperinsulinemia, inflammation, and endogenous estrogen synthesis.²³ However, abdominal SAT may have metabolic effects similar to, and independent from, VAT.²⁴ Abdominal SAT is also more strongly correlated with breast adipose tissue than VAT.^{25,26} Breast adipose tissue is involved in the production of inflammatory cytokines and encourages endogenous estrogen production. Thus, a relative increase in SAT in relation to VAT, leading to lower VAT/SAT ratio, could be associated to higher breast adipose tissue inflammation, which provides an environment thought to encourage tumor growth and development.²⁷

This study has limitations related to its retrospective design, heterogeneous sample and relatively low follow-up period. Because abdominal CT scans are not systematically used for staging in all breast cancer patients, we only included patients who had an initial CT scan based on institutional protocols.

In conclusion, our results confirmed that CT-based body composition measures could be used as important imaging biomarkers to assess prognosis in nonmetastatic breast cancer patients. Low SMG and VAT/SAT ratio were independently associated to worse DFS in our population. This information should be incorporated in routine CT assessment of breast cancer patients to provide additional useful information to guide therapy.

References King VM, Armstrong DM, Apps R, Trott JR. Numerical aspects of pontine, lateral reticular, and inferior olivary projections to two paravermal cortical zones of the cat cerebellum. *J Comp Neurol* 1998;390:537-551.

1. Iwase T, Wang X, Shrimanker TV, Kolonin MG, Ueno NT. Body composition and breast cancer risk and treatment: mechanisms and impact. *Breast Cancer Res Treat* 2021;186(2):273-283.
2. Carmichael A, Bates T. Obesity and breast cancer: a review of the literature. *The Breast* 2004;13(2):85-92.
3. Kolb R, Zhang W. Obesity and breast cancer: A case of inflamed adipose tissue. *Cancers (Basel)*

2020;12(6):1-18.

4. Zhang XM, Dou QL, Zeng Y, Yang Y, Cheng ASK, Zhang WW. Sarcopenia as a predictor of mortality in women with breast cancer: A meta-analysis and systematic review. *BMC Cancer* 2020;20(1):1-11.
5. Yip C, Dinkel C, Mahajan A, Siddique M, Cook GJR, Goh V. Imaging body composition in cancer patients: visceral obesity, sarcopenia and sarcopenic obesity may impact on clinical outcome. *Insights Imaging* 2015;6(4):489-497.
6. Mourtzakis M, Prado CMM, Lieffers JR, Reiman T, McCargar LJ, Baracos VE. A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care. *Appl Physiol Nutr Metab* 2008;33(5):997-1006.
7. Weinberg MS, Shachar SS, Muss HB, et al. Beyond sarcopenia: Characterization and integration of skeletal muscle quantity and radiodensity in a curable breast cancer population. *Breast J* 2018;24(3):278-284.
8. Rossi F, Valdora F, Bignotti B, Torri L, Succio G, Tagliafico AS. Evaluation of body Computed Tomography-determined sarcopenia in breast cancer patients and clinical outcomes: A systematic review. *Cancer Treat Res Commun* 2019;21:100154.
9. Bradshaw PT, Cespedes Feliciano EM, Prado CM, et al. Adipose Tissue Distribution and Survival Among Women with Nonmetastatic Breast Cancer. *Obesity* 2019;27(6):997-1004.
10. Huh J, Park B, Lee H, et al. Prognostic value of skeletal muscle depletion measured on computed tomography for overall survival in patients with non-metastatic breast cancer. *J Breast Cancer* 2020;23(1):80-92.
11. Caan BJ, Cespedes Feliciano EM, Prado CM, et al. Association of muscle and adiposity measured by computed tomography with survival in patients with nonmetastatic breast cancer. *JAMA Oncol* 2018;4(6):798-804.
12. Deluche E, Leobon S, Desport JC, Venat-Bouvet L, Usseglio J, Tubiana-Mathieu N. Impact of body composition on outcome in patients with early breast cancer. *Support Care Cancer* 2018;26(3):861-868.
13. Omarini C, Palumbo P, Pecchi A, et al. Predictive role of body composition parameters in operable breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer Manag Res* 2019;11:9563-9569.
14. Iwase T, Sangai T, Nagashima T, et al. Impact of body fat distribution on neoadjuvant chemotherapy outcomes in advanced breast cancer patients. *Cancer Med* 2016;5(1):41-48. doi:10.1002/cam4.571
15. Aleixo GFP, Williams GR, Nyrop KA, Muss HB, Shachar SS. Muscle composition and outcomes in patients with breast cancer: meta-analysis and systematic review. *Breast Cancer Res Treat* 2019;177(3):569-579.
16. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, et al. Personalizing the treatment of women with early

breast cancer: Highlights of the st gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast Cancer 2013. *Ann Oncol* 2013;24(9):2206-2223.

17. Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, et al. Measurement of Residual Breast Cancer Burden to Predict Survival After Neoadjuvant Chemotherapy. *J Clin Oncol* 2007;25(28):4414-4422.

18. Mullie L, Afilalo J. CoreSlicer: A web toolkit for analytic morphomics. *BMC Med Imaging* 2019;19(1):1-14.

19. Murray TE, Williams D, Lee MJ. Osteoporosis , obesity , and sarcopenia on abdominal CT : a review of epidemiology , diagnostic criteria , and management strategies for the reporting radiologist. *Abdom Radiol* 2017;42(9):2376-2386.

20. Arends J, Bachmann P, Baracos V, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr* 2017;36(1):11-48.

21. Hanaoka M, Yasuno M, Ishiguro M, et al. Morphologic change of the psoas muscle as a surrogate marker of sarcopenia and predictor of complications after colorectal cancer surgery. *Int J Colorectal Dis* 2017;32(6):847-856.

22. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2019;48(1):16-31.

23. Després J-P, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature* 2006;444(7121):881-887.

24. Goodpaster BH, Leland Thaete F, Simoneau JA, Kelley DE. Subcutaneous Abdominal Fat and Thigh Muscle Composition Predict Insulin Sensitivity Independently of Visceral Fat. *Diabetes* 1997;46(10):1579-1585.

25. Janiszewski PM, Saunders TJ, Ross R. Breast Volume is an Independent Predictor of Visceral and Ectopic Fat in Premenopausal Women. *Obesity* 2010;18(6):1183-1187.

26. Schautz B, Later W, Heller M, Müller MJ, Bosy-Westphal A. Associations between breast adipose tissue, body fat distribution and cardiometabolic risk in women: cross-sectional data and weight-loss intervention. *Eur J Clin Nutr* 2011;65(7):784-790.

27. Iyengar NM, Gucalp A, Dannenberg AJ, Hudis CA. Obesity and Cancer Mechanisms: Tumor Microenvironment and Inflammation. *J Clin Oncol* 2016;34(35):4270-4276.

Tables

Table 1. Clinical characteristics and treatment performed in the included breast cancer patients (n=262).

Variable	N(%)
T Staging	
T1	83 (31.7%)
T2	105 (40.1%)
T3	50 (19.1%)
T4	24 (9.2%)
N Staging	
N0	128 (48.9%)
N1	84 (32.1%)
N2	37 (14.1%)
N3	13 (5.0%)
Clinical Stage	
I	69 (26.3%)
II	100 (38.2%)
III	92 (35.1%)
Histological type	
No special type (invasive ductal carcinoma)	217 (82.8%)
Special types	44 (16.8%)
Molecular Subtype	
Luminal A	41 (15.6%)
Luminal B	143 (54.6%)
HER-2	35 (13.4%)
Triple-negative	41 (15.6%)
Neoadjuvant chemotherapy (NAC)	100 (38.2%)
Response to NAC	
RCB 0 (complete response)	36 (36.7%)
RCB I	7 (7.1%)
RCB II	32 (32.7%)
RCB III	23 (23.5%)
Surgery	
Conservative	83 (31.7%)
Mastectomy	178 (67.9%)
Adjuvant chemotherapy	169 (64.5%)
Adjuvant Radiation Therapy	212 (80.9%)
Hormone therapy	205 (78.2%)

Table 2. Descriptive analysis of body composition measures on CT in the included breast cancer patients (n=262).

Variable	Mean±Standard-deviation (Range)
SMM	118.6 ± 19.6 cm ² (12.1-188.5 cm ²)
SMI	45.9 ± 7.2 cm ² /m ² (4.2-71.9 cm ² /m ²)
SMD	36.9 ± 11.1 HU (6.0-127.9 HU)
SMG	1691.6 ± 559.2 HUcm ² /m ² (100.8-6163.0 cm ² /m ²)
VAT	106.5 ± 74.0 cm ² (8.0-353.8 cm ²)
SAT	238.7 ± 114.1 cm ² (24.8-818.7 cm ²)
VAT/SAT ratio	0.45 ± 0.28 (0.07-1.79)

Table 3. Simple Cox regression of disease-free survival in breast cancer patients according to clinicopathological and CT-based body composition measures.

Variable	Categories	Coefficient	Std. Error	HR	95% CI		p
					Inferior	Superior	
Age	>=50 years			Ref			
	< 50 years	-0.274	0.476	0.760	0.299	1.932	0.565
SMI	Normal			Ref			
	Low	1.303	0.508	3.682	1.361	9.961	0.010
SMG	High			Ref			
	Low	1.228	0.527	3.416	1.217	9.589	0.020
VAT/SAT ratio	Low			Ref			
	High	-1.170	0.633	0.310	0.090	1.073	0.064
VAT	Elevated			Ref			
	Normal	0.672	0.501	1.959	0.734	5.225	0.179
Histological type	Special types			Ref			
	NST	-0.193	0.568	0.824	0.271	2.507	0.733
Clinical Staging	I			Ref			
	II	1.276	0.792	3.583	0.759	16.921	0.107
	III	1.363	0.793	3.910	0.827	18.489	0.085
Molecular Subtype	Luminal A			Ref			
	Luminal B	1.392	1.057	4.024	0.507	31.940	0.188
	HER2	1.416	0.080	1.491	0.093	23.920	0.778
	Triple-negative	2.236	1.119	9.358	1.043	83.960	0.046
NAC	No			Ref			
	Sim	0.926	0.477	2.252	0.992	6.430	0.052
Surgery type	Mastectomy			Ref			
	Conservative	-0.132	0.501	0.876	0.328	2.342	0.792

Table 4. Multiple Cox regression of disease-free survival in breast cancer patients according to clinicopathological and CT-based body composition measures.

Variable	Categories	Coefficient	Std. Error	HR	95% CI		p
					Inferior	Superior	
SMG	Low	1,601	0,537	4,956	1,728	14,211	0,003
VAT/SAT ratio	Low	1,478	0,647	4,386	1,234	15,583	0.022
NAC	Sim	0,953	0,482	2,593	1,008	6,668	0,048

Figures

Figure 1. Example of axial tomographic section at the level of the third lumbar vertebral body showing surface areas of subcutaneous adipose tissue (SAT), visceral adipose tissue (VAT) and skeletal muscle mass (SMM).

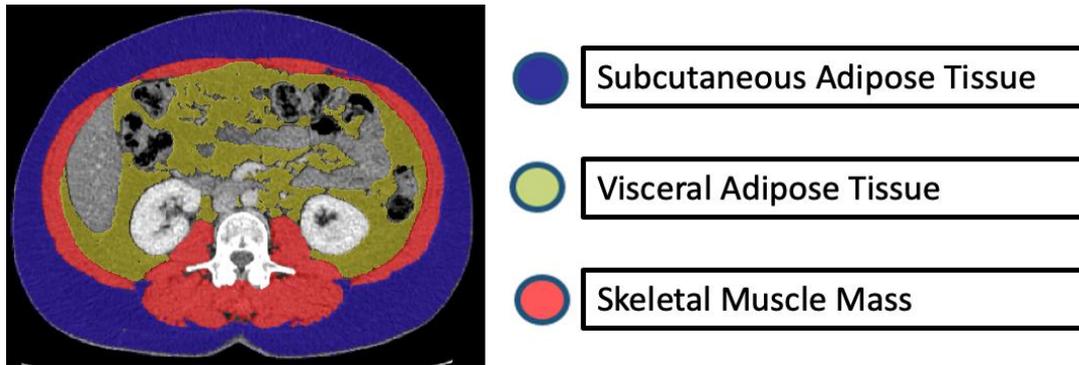


Figure 2. Kaplan-Meier survival curve analyses of breast cancer patients (A) and according to the molecular subtype (B), SMI (C), SMG (D), VAT/SAT ratio (E) and NAC(F). SMI, skeletal muscle mass; SMG, skeletal muscle gauge; VAT, visceral adipose tissue; SAT, subcutaneous adipose tissue; NAC, neoadjuvant chemotherapy.

