



Perda de peso proporcional em seis meses como fator de risco para mortalidade no câncer de pulmão de células não pequenas estágio IV

Guilherme Watted^{1,2,5,a}, Claudia Helena de Abreu Nunes^{1,b}, Luzielio Alves Sidney-Filho^{3,c}, Matheus Zanon^{2,4,d}, Stephan Philip Leonhardt Altmayer^{4,5,e}, Gabriel Sartori Pacini^{4,f}, Marcelo Barros^{5,g}, Ana Luiza Schneider Moreira^{4,h}, Rafael José Vargas Alves^{1,i}, Alice de Medeiros Zelmanowicz^{4,j}, Bashir Mnene Matata^{2,k}, Jose da Silva Moreira^{1,l}

1. Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.
 2. Department of Clinical Research and Radiology, Liverpool Heart and Chest Hospital NHS Foundation Trust, Liverpool, United Kingdom.
 3. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória (ES) Brasil.
 4. Departamento de Medicina Clínica e Saúde Pública, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.
 5. Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.
- a. <http://orcid.org/0000-0002-6948-3982>
b. <http://orcid.org/0000-0002-1737-7440>
c. <http://orcid.org/0000-0001-9284-884X>
d. <http://orcid.org/0000-0001-7851-5125>
e. <http://orcid.org/0000-0001-9214-1916>
f. <http://orcid.org/0000-0002-4822-7082>
g. <http://orcid.org/0000-0002-4985-6374>
h. <http://orcid.org/0000-0001-6428-6421>
i. <http://orcid.org/0000-0002-6294-917X>
j. <http://orcid.org/0000-0001-9121-6365>
k. <http://orcid.org/0000-0003-2896-8059>
l. <http://orcid.org/0000-0003-1345-0476>

Recebido: 23 janeiro 2018.

Aprovado: 22 abril 2018.

Estudo realizado no Hospital Santa Rita, Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Avaliar diferentes pontos de corte da perda de peso (PP) como marcadores prognósticos de sobrevida em 3 meses após o diagnóstico de câncer de pulmão de células não pequenas estágio IV (CPCNP). **Métodos:** Estudo prospectivo envolvendo 104 pacientes com CPCNP metastático (estádio IV) que foram internados em um centro de tratamento de câncer no sul do Brasil entre janeiro de 2014 e novembro de 2016. Avaliamos a PP total e PP por mês, bem como PP e PP por mês nos 6 meses anteriores ao diagnóstico. Os pacientes foram acompanhados por 3 meses após o diagnóstico. Um modelo de regressão de riscos proporcionais de Cox e curvas de Kaplan-Meier foram utilizados para avaliar a sobrevida em 3 meses. **Resultados:** A mediana da PP nos 6 meses anteriores ao diagnóstico foi de 6% (intervalo interquartil, 0,0-12,9%). Pacientes com PP \geq 5% tiveram uma sobrevida mediana de 78 dias, comparados a 85 dias para aqueles com PP $<$ 5% ($p = 0,047$). A sobrevida em 3 meses foi de 72% para os pacientes com PP \geq 5% ($p = 0,047$), 61% para aqueles com PP \geq 10% ($p < 0,001$) e 45% para aqueles com PP \geq 15% ($p < 0,001$). Na análise multivariada, a taxa de risco para óbito foi de 4,51 (IC95%: 1,32-15,39) para os pacientes com PP \geq 5%, 6,34 (IC95%: 2,31-17,40) para aqueles com PP \geq 10%, e 14,17 (IC95%: 5,06-39,65) para aqueles com PP \geq 15%. **Conclusões:** A PP nos 6 meses anteriores ao diagnóstico de CPCNP é um fator prognóstico relevante e parece ser diretamente proporcional à taxa de sobrevida em 3 meses.

Descritores: Perda de peso; Carcinoma pulmonar de células não pequenas; Prognóstico.

INTRODUÇÃO

A perda de peso (PP) é uma queixa comum de pacientes com câncer de pulmão e um motivo comum para o encaminhamento de pacientes a um especialista.⁽¹⁻³⁾ A caquexia do câncer, resultante de um desequilíbrio entre a ingestão e o consumo de energia, está associada a uma combinação de baixa ingestão calórica e aumento do gasto energético de repouso, provavelmente devido à resposta inflamatória sistêmica induzida por citocinas.⁽⁴⁻⁷⁾ Alguns estudos demonstraram que esse aumento no gasto energético em repouso também pode variar dependendo do tipo de tumor.^(8,9) Outros fatores que contribuem para a caquexia do câncer incluem náusea, vômitos, constipação, diarreia, dor, percepção alterada do paladar e depressão.⁽¹⁾

Apesar de seu potencial benefício para a avaliação clínica de pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP), a definição de caquexia varia significativamente entre os estudos e muitos pontos de corte de PP têm sido propostos na tentativa de classificar a síndrome de maneira objetiva.⁽¹⁰⁻¹⁴⁾ Um consenso recente sugeriu que a PP seja definida como qualquer redução maior que 5% em relação ao peso usual ou maior que 2% em indivíduos com um índice de massa corporal $<$ 20 kg/m².⁽¹³⁾ Contudo, estabelecer um único ponto de corte para classificar a caquexia pode subestimar seu real valor prognóstico. Níveis diferentes de gravidade da caquexia podem ter vários efeitos no prognóstico do câncer e podem servir como um indicador clínico valioso.

O objetivo do presente estudo foi avaliar a sobrevida em 3 meses em uma população de pacientes com CPCNP em estágio IV. Nós também testamos o valor prognóstico de diferentes pontos de corte de PP.

Endereço para correspondência:

Gabriel Sartori Pacini. Rua Sarmento Leite, 245, CEP 90050-170, Porto Alegre, RS, Brasil.

Tel.: 55 51 99995-2543. Fax: 55 51 3214-8080. E-mail: gabrielsartori@gmail.com

Apoio financeiro: Nenhum.

MÉTODOS

População do estudo

Este estudo de coorte prospectivo foi realizado no Hospital Santa Rita, um centro de referência em oncologia pertencente ao Complexo Hospitalar Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, na cidade de Porto Alegre, localizada no sul do Brasil. Foram incluídos pacientes consecutivos recém-diagnosticados com CPCNP metastático (estádio IV) internados no Hospital Santa Rita entre janeiro de 2014 e novembro de 2016. Os pacientes foram tratados a critério do médico responsável. Todos os pacientes tiveram uma consulta com um nutricionista na admissão, receberam regularmente refeições altamente calóricas e foram instruídos a descansar antes das refeições. Contudo, eles não receberam nenhum tipo de suplementação nutricional como parte dos cuidados paliativos ou durante a quimioterapia. O período de acompanhamento foi ≤ 3 meses após o diagnóstico de câncer, confirmado por revisões dos registros médicos, registros hospitalares e telefonemas. Todos os diagnósticos exigiram confirmação clínica, radiológica e histológica. Pacientes previamente submetidos a tratamento antineoplásico foram excluídos, assim como aqueles com menos de 18 anos de idade. As taxas de sobrevida e de mortalidade foram calculadas a partir do momento do diagnóstico histológico até a morte ou até o final do terceiro mês de seguimento. Os prontuários dos pacientes foram revisados, e as variáveis tumor-nódulo-metástase foram atualizadas de acordo com o estadiamento estabelecido pela *International Association for the Study of Lung Cancer* ⁽¹⁵⁾ O *performance status* (estado de desempenho) foi avaliado com a escala do *Eastern Cooperative Oncology Group*. ⁽¹⁶⁾

O estudo foi aprovado pelo conselho de revisão institucional local. Todos os pacientes participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

Classificação da PP

Cada paciente foi avaliado prospectivamente seguindo os padrões estabelecidos em relatos anteriores. ⁽¹⁷⁾ As definições das variáveis relacionadas à PP também foram baseadas naquelas estabelecidas em outros estudos ⁽¹⁰⁾: PP total — a diferença entre o peso no momento do diagnóstico e o peso habitual; PP por mês — PP total dividida pelo número de meses de PP; e PP por mês em 6 meses — diferença total entre o peso no momento do diagnóstico e o peso nos 6 meses anteriores. Os pacientes também foram avaliados subjetivamente em termos de autoconsciência da PP no momento do diagnóstico de CPCNP em relação ao seu peso habitual. Diferentes pontos de corte de PP (5%, 10% e 15%) foram testados para classificar a caquexia e correlacionar os diferentes graus de caquexia com as taxas de sobrevida.

Análise estatística

Variáveis contínuas são expressas como medianas e intervalo interquartil (IIQ). As análises univariadas

de sobrevida foram baseadas no método de Kaplan-Meier. ⁽¹⁸⁾ A sobrevida foi calculada pelo modelo de regressão de riscos proporcionais de Cox em uma análise multivariada. ⁽¹⁹⁾ O teste de Wald foi usado para calcular a significância para cada fator. Todos os parâmetros associados à mortalidade ($p < 0,1$) na análise univariada foram incluídos em um modelo multivariado, no qual os valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes. Todos os testes foram bicaudais, com o nível de significância fixado em 0,05. Todos os resultados foram analisados com o pacote de software *SPSS Statistics*, versão 20.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA).

RESULTADOS

As características dos pacientes estão resumidas na Tabela 1. A mediana de idade foi de 63 anos (IIQ: 52,5-69,0 anos). De um total de 104 pacientes avaliados, 63 (60,6%) eram do sexo masculino. O tipo histológico mais prevalente de CPCNP foi o adenocarcinoma, observado em 57 (54,7%) dos pacientes, seguido do carcinoma espinocelular, observado em 36 (34,6%), e misto/indefinido, em 11 (10,6%). A mediana de *performance status* do *Eastern Cooperative Oncology Group* foi de 2 (IIQ: 1-3). A maioria (60,6%) dos pacientes foi submetida à quimioterapia após o diagnóstico. Dos 104 pacientes, 44 (32,1%) foram submetidos à radioterapia e 10 (7,3%) receberam exclusivamente cuidados paliativos. A taxa de mortalidade em 3 meses foi de 20,1% (IC95%: 12,9-29,1), 21 pacientes morreram nos primeiros 3 meses após serem diagnosticados com câncer. A mediana de PP em 6 meses foi de 6% (IIQ: 0,0-12,9%).

Os desfechos dos pacientes, estratificados pelos pontos de corte de PP, estão resumidos na Tabela 2. Todos os pontos de corte para PP em 6 meses foram estatisticamente associados a um prognóstico ruim, avaliado pela média de dias de sobrevida em 3 meses. Pacientes com $PP \geq 5\%$ tiveram uma sobrevida média de 78 dias, comparada a 85 dias para aqueles com $PP < 5\%$ ($p = 0,047$). Quando os pontos de corte de PP de $\geq 10\%$ e $\geq 15\%$ foram aplicados, a sobrevida média diminuiu para 73 dias e 66 dias, respectivamente ($p < 0,001$ para ambos). No entanto, não houve diferença estatisticamente significativa entre os pacientes que estavam conscientes de sua PP e aqueles que não estavam, em termos da taxa de sobrevida aos 3 meses ($p = 0,081$).

Curvas de sobrevida de Kaplan-Meier para os primeiros 3 meses após o diagnóstico são mostradas na Figura 1. Observamos uma tendência linear direta entre a PP proporcional e a mortalidade. A sobrevida livre de eventos aos 3 meses foi de 88% para os pacientes com $PP < 5\%$, contra 72% para aqueles com $PP \geq 5\%$ ($p=0,047$), 61% para aqueles com $PP \geq 10\%$ ($p < 0,001$) e 45% para aqueles com $PP \geq 15\%$ ($p < 0,001$).

Os desfechos do modelo de regressão de riscos proporcionais de Cox estão resumidos na Tabela 3.

Tabela 1. Características antropométricas e clínicas iniciais da amostra do estudo

Características	N = 104
Sexo masculino, n (%)	63 (60,6)
Idade (anos), mediana (IIQ)	63 (52,5 to 69,0)
Peso corporal no diagnóstico (kg), mediana (IIQ)	63 (53,0 to 70,7)
Consciência do paciente da PP, n (%)	67 (64,4)
Tabagismo, n (%)	
Não-fumante	18 (17,3)
Ex-fumante	51 (49,0)
Fumante	35 (33,7)
PP total, mediana (IIQ)	-6,0% (-12,9% a 0%)
PP por mês, mediana (IIQ)	-1,0% (-2,1% a 0%)
PP em 6 meses, mediana (IIQ)	-6,0% (-12,4% a 0%)
PP em 6 meses \geq 5%, n (%)	59 (56,7)
PP em 6 meses \geq 10%, n (%)	36 (34,6)
PP em 6 meses \geq 15%, n (%)	22 (21,2)
ECOG PS, mediana (IIQ)	2 (1 a 3)
Tipo de célula tumoral, n (%)	
Adenocarcinoma	57 (54,8)
Carcinoma espinocelular	36 (34,6)
Histologia mista ou indefinida	11 (10,6)
Tratamento principal, n (%)	
Quimioterapia	63 (60,6)
Somente tratamento de suporte	10 (7,3)
Radioterapia	44 (32,1)

IIQ: intervalo interquartil; PP: perda de peso; e ECOG-PS: *Eastern Cooperative Oncology Group performance status*.

Tabela 2. Análise de sobrevida de Kaplan-Meier, pela variável relacionada à perda de peso.

Variáveis	Sobrevida média Dias (IC95%)	χ^2	p*
Consciência da PP			
Sim	85 (80-89)	3,05	0,080
Não	78 (73-84)		
PP proporcional em 6 meses			
< 5%	85 (80-89)	3,94	0,047
\geq 5%	78 (72-84)		
< 10%	85 (81-89)	11,58	< 0,001
\geq 10%	73 (64-82)		
< 15%	85 (81-88)	23,78	< 0,001
\geq 15%	66 (53-78)		

PP: perda de peso. *Teste de Log-rank.

As análises univariada e multivariada (ajustada) demonstraram que o risco de morte durante o período de acompanhamento de 3 meses foi maior quando os pontos de corte de PP mais elevados foram aplicados. A análise multivariada ajustada mostrou que o risco de morte aumenta exponencialmente à medida que os pontos de corte de PP aumentam, sendo as razões de risco para os pontos de corte 5%, 10% e 15% de 4,51 (IC95%: 1,32-15,39), 6,34 (IC95%: 2,31-17,40) e 14,17 (IC95%: 5,06-39,65), respectivamente.

DISCUSSÃO

No presente estudo, nosso objetivo foi determinar o valor da PP como um fator prognóstico em pacientes

com CPCNP, bem como se essa associação difere entre quatro pontos de corte de PP. Demonstramos que uma PP maior se traduz em sobrevida global menor para pacientes com CPCNP. Descobrimos que, entre os pacientes com CPCNP avançado, a taxa de mortalidade em 3 meses foi quase duas vezes maior para aqueles com PP \geq 1 5% do que para aqueles com PP < 5%. Nossos resultados sugerem que o pré-tratamento da PP é um importante parâmetro clínico com valor prognóstico relevante em pacientes com CPCNP avançado.

Nossos achados são consistentes com os de estudos prévios que avaliaram a sobrevida e a PP em populações de pacientes com câncer de pulmão que eram mais

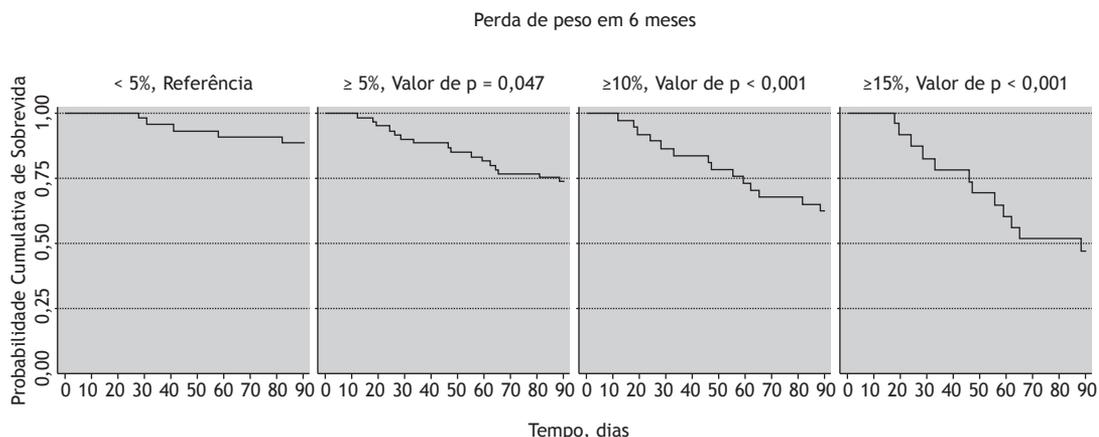


Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier da probabilidade de sobrevida cumulativa, por ponto de corte de perda de peso.

Tabela 3. Taxas de risco brutas e ajustadas para fatores prognósticos relacionados à perda de peso.

Variáveis	RR Bruta (IC 95%)	p	RR ajustada* (IC95%)	p
Consciência da PP	2,54 (0,86-7,49)	0,089	3,59 (1,03-12,48)	0,044
PP em 6 meses ≥ 5%	2,65 (0,97-7,21)	0,055	4,51 (1,32-15,39)	0,016
PP em 6 meses ≥ 10%	4,45 (1,80-10,99)	0,001	6,34 (2,31-17,40)	< 0,001
PP em 6 meses ≥ 15%	6,53 (2,76-15,44)	< 0,001	14,17 (5,06-39,65)	< 0,001

RR: razão de risco; e PP: perda de peso. *Análise do modelo de regressão de riscos proporcionais de Cox, ajustada para sexo, idade, *Eastern Cooperative Oncology Group performance status* e tipo de célula tumoral.

heterogêneas, incluindo pacientes em diferentes estágios da doença.^(1-3,10-12,20-22) A significância prognóstica da PP no CPCNP estágio IV poderia ser atribuída à ligação potencial com a caquexia. Definida como uma síndrome multifatorial de perda progressiva de massa muscular esquelética que não pode ser completamente revertida, a caquexia tem uma apresentação clínica heterogênea que varia de acordo com o tipo, local e estágio do tumor.^(13,21) O câncer de pulmão é frequentemente acompanhado por desnutrição, sarcopenia e caquexia. Seguindo as classificações de caquexia específicas para câncer, van der Meij et al.⁽²³⁾ demonstraram que, no momento do diagnóstico, aproximadamente 18% e 23% dos pacientes com CPCNP estágio III apresentavam caquexia ou já estavam em um estado de pré-caquexia, respectivamente. No entanto, o motivo exato dessas diferenças prognósticas permanece desconhecido.

Várias hipóteses têm sido propostas para explicar a associação entre caquexia e prognóstico ruim. Alguns autores sugeriram que a vantagem na sobrevida associada à obesidade é devida a estoques energéticos relativamente grandes.⁽²¹⁻²³⁾ Por outro lado, quando os estoques estão esgotados, o balanço energético é negativo.⁽²¹⁻²³⁾ Caquexia e perda de massa muscular esquelética estão associadas a mau prognóstico em pacientes com CPCNP avançado que estão recebendo quimioterapia.^(10,24) Outra hipótese é que indivíduos com sarcopenia são suscetíveis a infecções durante a hospitalização e a estada em casas de repouso, sendo que tais infecções e o término prematuro do tratamento são ambos possíveis fatores contribuintes para a redução da sobrevida.⁽²⁵⁾ Consequentemente, o

prognóstico ruim bem conhecido do câncer de pulmão avançado esconde alguma heterogeneidade que poderia ser parcialmente explicada pela estratificação da PP ou por outros fatores biológicos ainda não confirmados.

A caquexia é uma síndrome multifatorial com uma patogênese complexa. Portanto, intervenções multimodais devem ser usadas para prevenir a PP entre pacientes com caquexia.⁽²⁶⁾ Recomendam-se refeições calóricas frequentes e repouso antes das refeições. Atualmente, há poucas evidências de que a suplementação nutricional seja eficaz.⁽²⁷⁾ A atividade física tem efeito anti-inflamatório e é eficaz na redução do catabolismo muscular, aumentando a síntese proteica e revertendo a degradação das proteínas.⁽²⁸⁾ O tratamento farmacológico também pode ser usado para prevenir a caquexia. Corticosteroides e análogos de progesterona mostraram aumentar o apetite, resultando em ganho de peso modesto. No entanto, esses medicamentos não melhoram a sobrevida nem a qualidade de vida.⁽²⁹⁾

Nosso estudo tem algumas limitações, entre elas, o pequeno tamanho da amostra. Além disso, existem muitas variáveis que podem influenciar a análise da sobrevida em 3 meses de pacientes com CPCNP avançado. Uma dessas variáveis é o tratamento principal adotado, que, em nossa amostra, era bastante heterogêneo, o que pode potencialmente afetar o prognóstico. No entanto, acreditamos que o uso de um modelo de regressão de riscos proporcionais de Cox foi uma estratégia eficaz para reduzir a influência desses fatores de confusão, e as associações detectadas mantiveram sua significância mesmo após as análises

multivariadas. Estudos que incluem amostras maiores de pacientes são necessários para corroborar nossos achados. Estudos adicionais também devem incluir biomarcadores ligados ao comportamento agressivo do câncer de pulmão, como células tumorais circulantes e ácidos nucleicos circulantes fora das células, que também poderiam afetar as taxas de sobrevida, e pacientes que possuem tais biomarcadores podem apresentar taxas diferentes de PP.⁽³⁰⁾

Embora esforços cada vez maiores venham sendo direcionados para a identificação de marcadores biológicos como indicadores prognósticos de câncer de pulmão, existem alguns índices clínicos importantes que também devem ser considerados mais detalhadamente. Em conclusão, nossos resultados indicam que a PP proporcional é um fator prognóstico importante para a sobrevida em 3 meses após o diagnóstico em pacientes com CPCNP estágio IV.

REFERÊNCIAS

- Ross PJ, Ashley S, Norton A, Priest K, Waters JS, Eisen T, et al. Do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for lung cancers? *Br J Cancer*. 2004;90(10):1905-11. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601781>
- Jeremić B, Miličić B, Milisavljević S. Clinical prognostic factors in patients with locally advanced (stage III) non-small cell lung cancer treated with hyperfractionated radiation therapy with and without concurrent chemotherapy: single-Institution Experience in 600 Patients. *Cancer*. 2011;117(13):2995-3003. <https://doi.org/10.1002/ncr.25910>
- Martin L, Birdsall L, Macdonald N, Reiman T, Clandinin MT, McCargar LJ, et al. Cancer cachexia in the age of obesity: skeletal muscle depletion is a powerful prognostic factor, independent of body mass index. *J Clin Oncol*. 2013;31(12):1539-47. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.45.2722>
- Fredrix EW, Wouters EF, Soeters PB, van der Aalst AC, Kester AD, von Meyenfeldt MF, et al. Resting energy expenditure in patients with non-small cell lung cancer. *Cancer*. 1991;68(7):1616-21. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19911001\)68:7<1616::AID-CNCR2820680725>3.0.CO;2-3](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19911001)68:7<1616::AID-CNCR2820680725>3.0.CO;2-3)
- Hyltander A, Drott C, Körner U, Sandström R, Lundholm K. Elevated energy expenditure in cancer patients with solid tumours. *Eur J Cancer*. 1991;27(1):9-15. [https://doi.org/10.1016/0277-5379\(91\)90050-N](https://doi.org/10.1016/0277-5379(91)90050-N)
- Staal-van den Brekel A, Schols A, ten Velde G, Buurman WA, Wouters EF. Analysis of energy balance in lung cancer patients. *Cancer Res*. 1994;54(24):6430-3.
- Staal-van den Brekel A, Dentener MA, Schols AM, Buurman WA, Wouters EF. Increased resting energy expenditure and weight loss are related to a systemic inflammatory response in lung cancer patients. *J Clin Oncol*. 1995;13(10):2600-5. <https://doi.org/10.1200/JCO.1995.13.10.2600>
- Melville S, McNurlan MA, Calder AG, Garlick PJ. Increased protein turnover despite normal energy metabolism and responses to feeding in patients with lung cancer. *Cancer Res*. 1990;50(4):1125-31.
- Jatoi A, Daly BD, Hughes V, Dallal GE, Roubenoff R. The prognostic effect of increased energy expenditure prior to treatment for lung cancer. *Lung Cancer*. 1999;23(2):153-8. [https://doi.org/10.1016/S0169-5002\(99\)00008-2](https://doi.org/10.1016/S0169-5002(99)00008-2)
- Buccheri G, Ferrigno D. Importance of weight loss definition in the prognostic evaluation of non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2001;34(3):433-40. [https://doi.org/10.1016/S0169-5002\(01\)00273-2](https://doi.org/10.1016/S0169-5002(01)00273-2)
- Tartari RF, UPPrich-Kulczynski JM, Filho AF. Measurement of mid-arm muscle circumference and prognosis in stage IV non-small cell lung cancer patients. *Oncol Lett*. 2013;5(3):1063-1067. <https://doi.org/10.3892/ol.2013.1128>
- Kimura M, Naito T, Kenmotsu H, Taira T, Wakuda K, Oyakawa T, et al. Prognostic impact of cancer cachexia in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Support Care Cancer*. 2015;23(6):1699-708. <https://doi.org/10.1007/s00520-014-2534-3>
- Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol*. 2011;12(5):489-95. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70218-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70218-7)
- Aapro M, Arends J, Bozzetti F, Fearon K, Grunberg SM, Herrstedt J, et al. (2014) Early recognition of malnutrition and cachexia in the cancer patient: a position paper of a European School of Oncology Task Force. *Ann Oncol*. 2014;25(8):1492-9. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu085>
- Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol*. 2007;2(8):706-14. Erratum in: *J Thorac Oncol*. 2007;2(10):985. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e31812f3c1a>
- Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982;5(6):649-55. <https://doi.org/10.1097/00000421-198212000-00014>
- Centers for Disease Control and Prevention—CDC [homepage in the internet]. Atlanta (GA): CDC; [updated 2017 Jan; cited 2017 Jul 29]. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)—Anthropometry Procedures Manual. [Adobe Acrobat document, 102p.]. Available from: http://www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/nhanes_07_08/manual_an.pdf
- Altman DG. *Practical statistics for medical research*, 1st ed. London: Chapman & Hall; 1991.
- Cox DR. Regression models and life-tables. *J Royal Statistical Soc. Series B (Methodological)* 1972;34:187-220.
- Buccheri G, Ferrigno D, Tamburini M. Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer: a prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution. *Eur J Cancer*. 1996;32A(7):1135-41. [https://doi.org/10.1016/0959-8049\(95\)00664-8](https://doi.org/10.1016/0959-8049(95)00664-8)
- Paralkar VR, Li T, Langer CJ. Population characteristics and prognostic factors in metastatic non-small-cell lung cancer: a Fox Chase Cancer Center retrospective. *Clin Lung Cancer*. 2008;9(2):116-21. <https://doi.org/10.3816/CLC.2008.n.018>
- Blanchon F, Grivaux M, Asselain B, Lebas FX, Orlando JP, Piquet J, et al. 4-year mortality in patients with non-small-cell lung cancer: development and validation of a prognostic index. *Lancet Oncol*. 2006;7(10):829-36. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(06\)70868-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(06)70868-3)
- van der Meij BS, Schoonbeek CP, Smit EF, Muscaritoli M, van Leeuwen PA, Langius JA. Pre-cachexia and cachexia at diagnosis of stage III non-small-cell lung carcinoma: an exploratory study comparing two consensus-based frameworks. *Br J Nutr*. 2013;109(12):2231-9. <https://doi.org/10.1017/S0007114512004527>
- Goldstraw P, Ball D, Jett JR, Le Chevalier T, Lim E, Nicholson AG, et al. Non-small-cell lung cancer. *Lancet*. 2011;378(9804):1727-40. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)62101-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62101-0)
- Kovarik M, Hronek M, Zadak Z. Clinically relevant determinants of body composition, function and nutritional status as mortality predictors in lung cancer patients. *Lung Cancer*. 2014;84(1):1-6. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2014.01.020>
- Aversa Z, Costelli P, Muscaritoli M. Cancer-induced muscle wasting: latest findings in prevention and treatment. *Ther Adv Med Oncol*. 2017;9(5):369-382. <https://doi.org/10.1177/1758834017698643>
- Koretz RL, Lipman TO, Klein S; American Gastroenterological Association. AGA technical review on parenteral nutrition. *Gastroenterology*. 2001;121(4):970-1001. <https://doi.org/10.1053/gast.2001.28031>
- Gould DW, Lahart I, Carmichael AR, Koutedakis Y, Metsios GS. Cancer cachexia prevention via physical exercise: molecular mechanisms. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2013;4(2):111-24. <https://doi.org/10.1007/s13539-012-0096-0>
- Ruiz Garcia V, López-Briz E, Carbonell Sanchis R, Gonzalez Perales JL, Bort-Marti S. Megestrol acetate for treatment of anorexia-cachexia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(3):CD004310. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004310.pub3>
- Matikas A, Syrigos KN, Agelaki S. Circulating Biomarkers in Non-Small-Cell Lung Cancer: Current Status and Future Challenges. *Clin Lung Cancer*. 2016;17(6):507-516. <https://doi.org/10.1016/j.clc.2016.05.021>