



Papel do binômio anorexia e perda de peso em pacientes com câncer de pulmão em estágio IV

Juliana Pereira Franceschini¹, Sergio Jamnik¹, Ilka Lopes Santoro¹

1. Disciplina de Pneumologia, Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP) Brasil.

Recebido: 18 dezembro 2019.

Aprovado: 15 março 2020.

Trabalho realizado na Disciplina de Pneumologia, Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Avaliar a prevalência de anorexia e perda de peso ao diagnóstico (pré-tratamento), os fatores associados à perda de peso pré-tratamento e o papel prognóstico da anorexia e da perda de peso na sobrevida global de pacientes com câncer de pulmão em estágio IV. **Métodos:** Estudo de coorte retrospectivo observacional. Os pacientes foram estratificados, dependendo da presença/ausência de anorexia e da presença/ausência de perda de peso pré-tratamento, o que gerou uma medida composta de anorexia e perda de peso de quatro níveis, que foi a variável independente. **Resultados:** Entre os 552 pacientes incluídos no estudo, as prevalências de anorexia e de perda de peso pré-tratamento foram de 39,1% e 70,1%, respectivamente. Após ajustar para idade, sexo masculino e índice de Karnofsky, a presença de anorexia e o tamanho do tumor foram significativamente associados à perda de peso pré-tratamento. Na análise multivariada de Cox, após ajustar para a idade, as variáveis sexo masculino, presença concomitante de anorexia e perda de peso e índice de Karnofsky reduzido foram preditores independentes de pior probabilidade de sobrevida. **Conclusões:** O presente estudo demonstrou que a presença de anorexia e de perda de peso pré-tratamento são problemas relevantes no seguimento de pacientes com câncer de pulmão avançado (estádio IV). Intervenções específicas são de crucial importância no plano de assistência individualizada, mesmo dentro da proposta de cuidados paliativos.

Descritores: Neoplasias pulmonares; Anorexia; Perda de peso; Sobrevida.

INTRODUÇÃO

A anorexia, definida como perda do apetite, é um sintoma frequente em pacientes com câncer de pulmão, principalmente em cenários de doença avançada. Esse sintoma está presente em 30%-40% dos pacientes em decorrência dos efeitos adversos do tratamento ou das comorbidades relacionadas à evolução da doença, levando à redução da ingesta alimentar e/ou da absorção de nutrientes e, conseqüentemente, à piora da qualidade de vida e ao aumento da morbidade e mortalidade.⁽¹⁻³⁾

A perda de peso não intencional pré-tratamento pode ser consequência da anorexia⁽⁴⁻⁷⁾ e também está associada à piora da capacidade funcional e da tolerância ao tratamento.⁽⁸⁻¹⁰⁾ Estudos prévios reportaram que 60% dos pacientes com câncer de pulmão avançado podem apresentar esse sinal⁽¹¹⁾ e são mais propensos a fadiga, dor e pior qualidade de vida global.^(12,13)

A associação entre anorexia e perda de peso pode estar presente em mais de dois terços dos pacientes com câncer de pulmão avançado. Esse binômio tem sido associado à diminuição da eficácia das modalidades de tratamento, principalmente da quimioterapia, e ao aumento dos efeitos colaterais desses tratamentos, entre eles, a fadiga.⁽¹⁴⁾

Apesar do número crescente de estudos demonstrando os impactos da anorexia e/ou da perda de peso na qualidade de vida e sobrevida de pacientes com câncer de pulmão, esse binômio é subdiagnosticado e subtratado na prática

clínica devido à escassez de protocolos de diagnóstico e tratamento efetivo.^(6,15) Além disso, os fatores preditivos para perda de peso não intencional no período que antecede o diagnóstico do câncer de pulmão são pouco descritos na literatura, bem como a importância do binômio anorexia e perda de peso no prognóstico do câncer de pulmão em nosso meio. Assim, os objetivos do presente estudo foram determinar a prevalência de anorexia e perda de peso pré-tratamento, estimar os fatores associados à perda de peso não intencional pré-tratamento e estabelecer o papel prognóstico do binômio anorexia e perda de peso pré-tratamento na sobrevida global de pacientes com câncer de pulmão em estágio IV.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo de coorte retrospectivo e observacional envolvendo pacientes com diagnóstico de câncer de pulmão em estágio IV, ainhado em um banco de dados estruturado de pacientes com câncer de pulmão que faz parte do registro eletrônico de um ambulatório de referência terciária na cidade de São Paulo (SP). O presente estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da instituição, e todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido no momento da sua entrada no registro hospitalar.

A data de início de inclusão dos pacientes no estudo foi 2 de janeiro de 2000, e a data final foi 1 de outubro

Endereço para correspondência:

Ilka Lopes Santoro. Disciplina de Pneumologia, Universidade Federal de São Paulo, Rua Botucatu, 740, CEP 04023-062, São Paulo, SP, Brasil.
Tel./Fax: 55 11 97143-4396. E-mail: ilkasantoro@gmail.com
Apoio financeiro: Nenhum.

de 2017. Para fins de análise dos dados, os pacientes foram acompanhados até 30 de dezembro de 2017. Os critérios de inclusão compreenderam pacientes com câncer de pulmão em estágio IV no momento do diagnóstico com comprovação histológica e/ou citológica e avaliação clínica completa.

No momento do diagnóstico, foram coletados dados demográficos e variáveis relacionadas ao paciente, como idade, sexo, desempenho funcional — medido pelo índice de Karnofsky — tabagismo (nunca fumante vs. fumante atual ou ex-fumante), peso (medido em kg), peso habitual e presença de anorexia. Foram registradas variáveis relacionadas ao tumor, como tipo histológico (adenocarcinoma, carcinoma escamoso, carcinoma de células pequenas e outros) e presença de metástases, com base na 7ª edição do estadiamento tumor-nódulo-metástase para câncer de pulmão, categorizadas como M1A (metástase intratorácica) ou M1B (metástase extratorácica).

O instrumento utilizado para avaliar anorexia e perda de peso era composto pelas seguintes questões: “Você está comendo mal por causa da diminuição do apetite?”; “Qual é o seu peso habitual?”; “Você perdeu peso recentemente sem tentar emagrecer?”; e, se sim, “Quanto peso você perdeu?”

Anorexia foi definida como perda de apetite ou estado de ingestão calórica reduzido, enquanto perda de peso pré-tratamento foi considerada como perda involuntária de peso superior a 2,4 kg⁽⁴¹⁾ e estimada pela fórmula “peso habitual menos peso ao diagnóstico”.

Os pacientes foram estratificados por uma medida dependente da presença de anorexia (sim/não) e de perda de peso pré-tratamento (sim/não) em concomitância. A estratificação resultou em uma variável composta, com quatro níveis, ou seja, “sem anorexia e sem perda de peso” (grupo de referência), “sem anorexia e com perda de peso”, “com anorexia e sem perda de peso” e “com anorexia e com perda de peso”.

O tempo de sobrevida foi definido como o tempo entre a data do diagnóstico histológico e a data do último evento. O último evento foi definido como mortalidade por todas as causas (data da morte) ou foi considerado censurado caso o paciente estivesse vivo ao final do estudo (30 de dezembro de 2017) ou na data do último contato, por perda de seguimento.

Foi realizado o cálculo *post hoc* para avaliar o poder do estudo, por meio de *one-way* ANOVA, através do programa G*Power, versão 3.1 (Universidade Heinrich Heine, Düsseldorf, Alemanha). Considerando os quatro grupos do binômio anorexia e perda de peso como variável independente, o tamanho do efeito de 0,29 e um erro alfa de 5% foi obtido um poder de 99% (com variação estimada de 7,043 e erro de variância de 84,098) na identificação da diferença de sobrevida entre os grupos para a amostra de 552 pacientes.

As variáveis categóricas foram expressas em números absolutos e relativos, avaliados pelo teste do qui-quadrado ou pelo teste exato de Fisher. Os dados

contínuos foram expressos como média (desvio-padrão) ou mediana (intervalo interquartil) e foram analisados por *one-way* ANOVA ou teste de Kruskal-Wallis e teste de Jonckheere-Terpstra (para análises de tendências). As análises univariada e multivariada foram realizadas, usando regressão logística, para explorar as associações da perda de peso pré-tratamento com as seguintes variáveis (contínuas, dicotômicas e categóricas): idade, sexo masculino (referência, sexo feminino), fumante atual ou ex-fumante (referência, nunca fumante), índice de Karnofsky como variável contínua, tamanho de tumor (em cm) como variável contínua, presença de anorexia (referência, sem anorexia), estágio M1B (referência, estágio M1A) e tipo histológico (referência, outros) como variáveis dependentes, assim como a presença de perda de peso não intencional pré-tratamento (sim/não) foram examinadas por meio de regressão logística. As análises univariada e multivariada dos fatores de risco independentes para a sobrevida foram avaliadas pelo método de regressão proporcional de Cox (*stepwise*). O modelo final foi derivado das variáveis com $p < 0,10$ na análise univariada ou de relevância

Tabela 1. Características dos pacientes com câncer de pulmão em estágio IV (N = 552).^a

Características	Resultados
Idade, anos	65 [56-71,5]
Índice de Karnofsky	80 [70-90]
Tamanho do tumor, cm	5 [3,5-7,0]
Anorexia	216 (39,1)
Perda de peso pré-tratamento, kg	6,7 [0,0-13,1]
Sexo	
Masculino	324 (58,7)
Feminino	228 (41,3)
História tabágica	
Nunca fumante	115 (20,8)
Fumante atual	116 (21,0)
Ex-fumante	321 (58,2)
Tipo histológico	
Adenocarcinoma	277 (50,2)
Escamoso	168 (30,4)
Pequenas células	44 (8,0)
Outros	63 (11,4)
Estádio metastático	
M1A	263 (47,6)
Pulmões	143 (25,9)
Pleura	118 (21,4)
Pericárdio	2 (0,4)
M1B	289 (52,4)
Adrenal	50 (9,1)
Cérebro	80 (14,5)
Fígado	53 (9,6)
Ossos	89 (16,1)
Outros	17 (3,5)
Mortalidade	304 (55,1)
Sobrevida global, meses	6,8 [2,8-13,1]

M1A: metástases intratorácicas; e M1B: metástases extratorácicas. ^aValores expressos em n (%) ou mediana [intervalo interquartil].

clínica para a análise de sobrevida (idade). A análise das curvas de sobrevida foi realizada pelo modelo de Kaplan-Meier, e a comparação entre as curvas foi realizada por meio do teste de *log-rank*. A análise estatística foi realizada com o programa IBM SPSS Statistics, versão 19.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA). Para todos os testes estatísticos foi considerado o nível de significância de 5%.

RESULTADOS

A prevalência de anorexia e de perda de peso não intencional pré-tratamento nos 552 pacientes com câncer de pulmão em estágio IV foi de 39,1% e 70,1%, respectivamente. A mediana de perda de peso pré-tratamento foi de 6,7 kg (0,0-13,1). Embora tenha sido observada uma associação entre anorexia e perda de peso pré-tratamento, o coeficiente de correlação pode ser considerado fraco (0.305%). Na

Tabela 1 foram descritas também as demais variáveis relacionadas ao paciente e ao tumor.

As variáveis relacionadas ao paciente, ao tumor e à sobrevida global foram comparadas entre os quatro grupos e estão detalhadas na Tabela 2. É importante ressaltar que a proporção de pacientes com carcinoma escamoso foi mais expressiva nos grupos com presença de perda de peso pré-tratamento. Além disso, a sobrevida mostrou-se reduzida nos pacientes com a presença do binômio anorexia e perda de peso pré-tratamento.

A análise de regressão logística para os fatores associados à perda de peso pré-tratamento é apresentada na Tabela 3. Na análise univariada, idade, sexo masculino, índice de Karnofsky, tamanho do tumor, anorexia e tipo histológico foram preditores significantes de perda de peso pré-tratamento. Após ajustar para idade, sexo masculino, índice de Karnofsky e tipo histológico, a presença de anorexia e o tamanho

Tabela 2. Características dos pacientes com câncer de pulmão em estágio IV de acordo com a associação entre anorexia e perda de peso pré-tratamento (N = 552).

Características	Grupos				p
	AN – PP – n = 138 (25%)	AN – PP + n = 198 (36%)	AN + PP – n = 27 (5%)	AN + PP + n = 189 (34%)	
Idade, anos	62 [51-72]	65 [58-72]	65 [60-70]	64 [55-72]	ns*
Índice de Karnofsky	80 [70-90]	80 [70-90]	70 [70-90]	70 [60-80]	< 0,001 ^{1§}
Tamanho do tumor, cm	4,5 [2,9-6,4]	5,2 [4,1-7,0]	4,0 [3,0-8,2]	4,2 [3,0-7,0]	ns [†]
Sexo					
Masculino	73 (53)	118 (60)	14 (52)	119 (63)	ns [†]
Feminino	65 (47)	80 (40)	13 (48)	70 (37)	
História tabágica					
Nunca fumante	30 (22)	38 (19)	7 (26)	40 (21)	ns [†]
Fumante atual	24 (21)	47 (41)	8 (30)	37 (20)	
Ex-fumante	84 (57)	113 (40)	12 (44)	112 (59)	
Tipo histológico					
Adenocarcinoma	79 (57)	91 (46)	7 (26)	65 (34)	0,044 [‡]
Escamoso	26 (19)	70 (35)	17 (56)	92 (49)	
Pequenas células	18 (13)	13 (7)	2 (7)	11 (6)	
Outros	15 (11)	24 (12)	3 (11)	21 (11)	
Estádio metastático					
M1A					ns [†]
Pulmões	40 (62)	45 (52)	8 (62)	50 (51)	
Pleura	25 (38)	42 (48)	5 (38)	46 (47)	
Pericárdio	-	-	-	2 (2)	
M1B					ns [†]
Adrenal	9 (12)	17 (15)	5 (36)	19 (21)	
Cérebro	26 (36)	33 (30)	-	21 (23)	
Fígado	12 (16)	21 (19)	3 (21)	17 (19)	
Ossos	19 (26)	35 (32)	6 (43)	29 (32)	
Outros	7 (10)	5 (4)	-	5 (5)	
Mortalidade	80 (58)	96 (48)	13 (48)	115 (61)	ns [†]
Sobrevida global, meses	14,4 [12,4-16,4]	9,4 [7,1-11,7]	12,4 [5,5-19,4]	7,6 [5,9-9,2]	< 0,001 ^{1§}

AN – : sem anorexia; PP – sem perda de peso; PP + com perda de peso; AN + : com anorexia; ns: não significativo; M1A: metástases intratorácicas; e M1B: metástases extratorácicas. ^aValores expressos em n (%) ou mediana [intervalo interquartil]. ^{*}ANOVA univariada. [†]Teste de Kruskal-Wallis. [‡]Teste do qui-quadrado. [§]Teste Jonckheere-Terpstra.

do tumor foram significativamente associados à perda de peso pré-tratamento.

A Figura 1 mostra as curvas de sobrevida pela disposição gráfica de Kaplan-Meier, em função da variável composta pelo binômio anorexia e perda de peso pré-tratamento (A), presença ou ausência de anorexia (B) e presença ou ausência de perda de peso pré-tratamento (C).

Na análise univariada de sobrevida, sexo masculino ($p = 0,034$), índice de Karnofsky ($p < 0,001$) e presença concomitante de anorexia e de perda de peso ($p < 0,001$) foram preditores significativos de sobrevida. Na análise multivariada, após ajuste para a idade, o sexo masculino, a presença concomitante de anorexia e de perda de peso pré-tratamento e índice de Karnofsky reduzido foram preditores independentes de pior sobrevida (Tabela 4).

Tabela 3. Análise de regressão logística não ajustada e ajustada dos fatores associados à perda de peso pré-tratamento em pacientes com câncer de pulmão em estágio IV.*

Variáveis	Análise univariada		Análise multivariada	
	OR não ajustada	p	OR ajustada	p
Idade, anos	1,02	0,046	1,02	0,357
Sexo masculino	1,42	0,063	0,95	0,873
Fumante atual ou ex-fumante	1,15	0,548	-	-
Índice de Karnofsky	0,97	< 0,001	0,98	0,167
Tamanho do tumor, cm	1,12	0,077	1,14	0,049
Anorexia	4,88	< 0,001	6,09	0,001
M1B	0,91	0,980	-	-
Tipo histológico		< 0,001		
Outros	Ref.		Ref.	
Adenocarcinoma	0,78	0,414	0,51	0,285
Escamoso	1,64	0,147	0,63	0,494
Pequenas células	0,48	0,075	0,36	0,222

Ref.: variável de referência; e M1B: metástases extratorácicas. * $-2 \log \text{likelihood}$ 197.380; porcentagem de acerto do modelo = 71,2%.

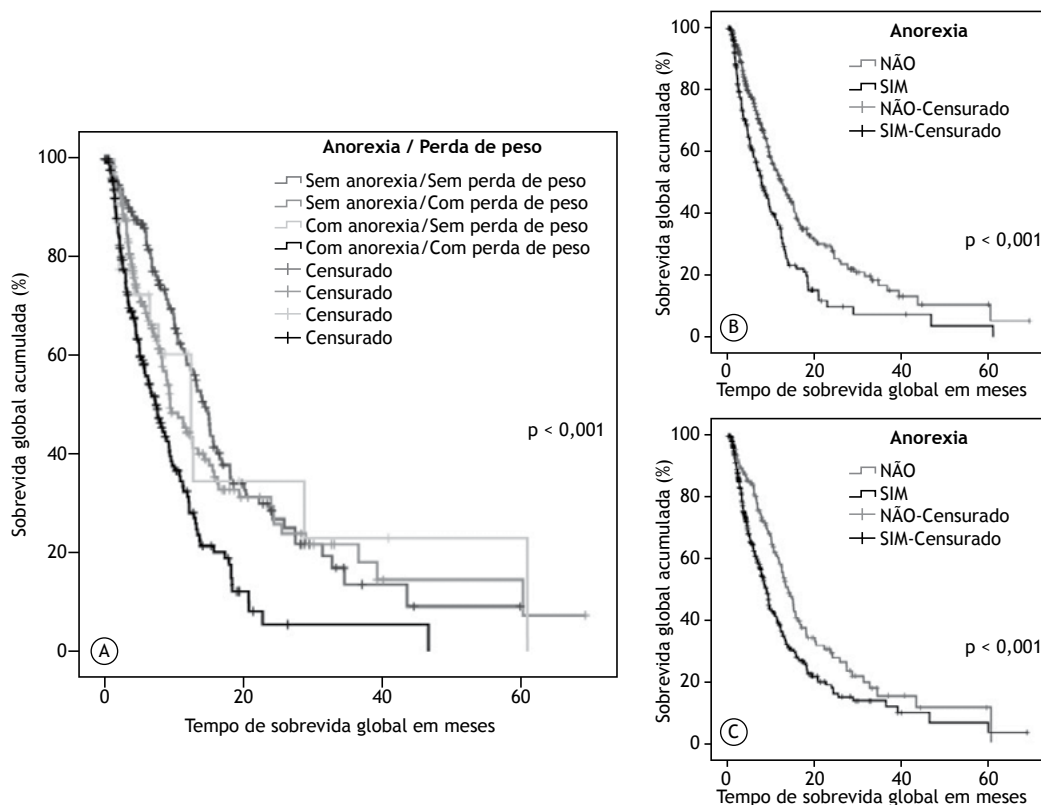


Figura 1. Sobrevida global em pacientes com câncer de pulmão em estágio IV de acordo com grupos com anorexia e perda de peso em concomitância (em A), presença ou ausência de anorexia pré-tratamento (em B) e presença ou ausência de perda de peso pré-tratamento (em C).

Tabela 4. Análise de Cox não ajustada e ajustada para a mortalidade global em pacientes com câncer de pulmão em estágio IV.*

Variáveis	Análise univariada		Análise multivariada	
	HR não ajustado	p	HR ajustado	p
Idade, anos	1,00	0,990	0,99	0,288
Sexo masculino	1,28	0,034	1,31	0,021
Índice de Karnofsky	0,97	< 0,001	0,97	< 0,001
Tamanho do tumor, cm	0,99	0,743	-	-
Anorexia/perda de peso		< 0,001		
AN- PP-	Ref.		Ref.	
AN- PP+	1,22	0,185	1,11	0,510
AN+ PP-	1,09	0,767	1,12	0,700
AN+ PP+	2,08	< 0,001	1,90	< 0,001
M1B	1,09	0,460	-	-
Tipo histológico		0,380		
Outros	Ref.		-	-
Adenocarcinoma	0,20	0,250	-	-
Escamoso	0,00	0,980	-	-
Pequenas células	1,18	0,905	-	-

HR: *hazard ratio*; AN-: sem anorexia; PP-: sem perda de peso; PP+: com perda de peso; AN+: com anorexia; Ref.: variável de referência; e M1B: metástases extratorácicas. * $-2 \log \text{likelihood}$ 3148.004.

DISCUSSÃO

O presente estudo investigou a prevalência de anorexia e perda de peso pré-tratamento e seu impacto no prognóstico de pacientes com câncer de pulmão avançado. Como resultados importantes, o estudo mostrou que tanto a anorexia quanto a perda de peso no momento do diagnóstico apresentaram alta prevalência entre pacientes com câncer de pulmão em estágio IV. A presença de anorexia e o tamanho do tumor foram considerados fatores associados à perda de peso pré-tratamento, enquanto ser do sexo masculino, apresentar anorexia e perda de peso em concomitância e apresentar índice de Karnofsky reduzido foram preditores independentes de risco de morte. Além disso, a presença de anorexia e/ou perda de peso pré-tratamento estavam fortemente associadas à pior sobrevida.

Em nosso estudo, a prevalência de anorexia no momento do diagnóstico foi de aproximadamente 40%. Outros estudos confirmaram que a anorexia é um sintoma corriqueiro no cenário da doença avançada e é frequentemente associada à perda de peso.^(5,16) Contudo, é importante ressaltar que, em nosso estudo, a perda de peso pré-tratamento foi praticamente duas vezes mais frequente que a presença de anorexia.

Duas causas distintas contribuem para explicar a diminuição do apetite e a perda de peso em pacientes com câncer de pulmão avançado. Primeiro, o sofrimento ao receber o diagnóstico de câncer de pulmão, especialmente em um cenário metastático, pode resultar em redução do desejo de se alimentar. Segundo, a resposta inflamatória causada pelo tumor pode levar a alterações na função hipotalâmica, com impacto no apetite.⁽¹⁷⁻¹⁹⁾ Embora a correlação entre anorexia e perda de peso, em nosso estudo, tenha sido fraca, a anorexia associada ao

tamanho do tumor desempenhou um papel importante na intensidade da perda de peso pré-tratamento.

Apesar da presença de anorexia e/ou de perda de peso em pacientes com câncer de pulmão avançado não ser um achado novo,^(12,20-22) demonstramos que o binômio, ou seja, a concomitância dos eventos, foi um importante preditor de menor sobrevida. Outros estudos assinalaram que a presença desses sintomas pode implicar em complicações, incluindo redução da tolerância à quimioterapia e diminuição da mobilidade e da funcionalidade, levando a piora da qualidade de vida e conseqüente redução da sobrevida.^(23,24) Assim, provavelmente a chave para o cuidado holístico, nesse contexto, deva incluir o adequado manejo dessa condição clínica.

É interessante destacar que o tamanho do tumor não influenciou a mortalidade desses pacientes; de tal modo, podemos especular que a morte pode advir não apenas como conseqüência do tamanho da lesão, mas principalmente pelas inter-relações com as estruturas vitais adjacentes ao tumor primário, bem como pela invasão tumoral à distância.⁽²⁵⁾

Algumas limitações do nosso estudo precisam ser consideradas, entre elas, a natureza retrospectiva e observacional da análise; portanto, alguns dados para complementar ou explicar os resultados não estavam disponíveis, como a mensuração de marcadores inflamatórios, imunológicos ou metabólicos e da massa muscular. Reconhece-se que o peso não diferencia entre massa gorda e magra, o que pode ter ocultado pacientes com obesidade sarcopênica.^(2,10,12,13) Por fim, reconhecemos que o peso habitual coletado foi autorrelatado, o que pode implicar em um viés de memória.

Em conclusão, o presente estudo demonstrou que a anorexia e a perda de peso pré-tratamento são

problemas relevantes no seguimento de pacientes com câncer de pulmão avançado (estádio IV) e essa associação esteve relacionada à maior mortalidade.

Intervenções específicas são de crucial importância no plano de assistência individualizada, mesmo dentro da proposta de cuidados paliativos.

REFERÊNCIAS

- 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):1699-1708. <https://doi.org/10.1007/s00520-014-2534-3>
- Aapro M, Arends J, Bozzetti F, Fearon K, Grunberg SM, Herrstedt J, et al. 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):1492-1499. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu085>
- Dans M, Smith T, Back A, Baker JN, Bauman JR, Beck AC, et al. NCCN Guidelines Insights: Palliative Care, Version 2.2017. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017;15(8):989-997. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2017.0132>
- Muscaritoli M, Lucia S, Farcomeni A, Lorusso V, Saracino V, Barone C, et al. Prevalence of malnutrition in patients at first medical oncology visit: the PreMiO study. *Oncotarget*. 2017;8(45):79884-79896. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.20168>
- Zhu R, Liu Z, Jiao R, Zhang C, Yu Q, Han S, et al. Updates on the pathogenesis of advanced lung cancer-induced cachexia. *Thorac Cancer*. 2019;10(1):8-16. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.12910>
- Morel H, Raynard B, d'Arlhac M, Hauss PA, Lecuyer E, Oliviero G, et al. Prediagnosis weight loss, a stronger factor than BMI, to predict survival in patients with lung cancer. *Lung Cancer*. 2018;126:55-63. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2018.07.005>
- LeBlanc TW, Samsa GP, Wolf SP, Locke SC, Cella DF, Abernethy AP. Validation and real-world assessment of the Functional Assessment of Anorexia-Cachexia Therapy (FAACT) scale in patients with advanced non-small cell lung cancer and the cancer anorexia-cachexia syndrome (CACS). *Support Care Cancer*. 2015;23(8):2341-2347. <https://doi.org/10.1007/s00520-015-2606-z>
- Martin L, Senesse P, Gioulbasanis I, Antoun S, Bozzetti F, Deans C, et al. Diagnostic criteria for the classification of cancer-associated weight loss [published correction appears in *J Clin Oncol*. 2015 Mar 1;33(7):814]. *J Clin Oncol*. 2015;33(11):90-99. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.56.1894>
- Mohan A, Singh P, Kumar S, Mohan C, Pathak AK, Pandey RM, et al. Effect of change in symptoms, respiratory status, nutritional profile and quality of life on response to treatment for advanced non-small cell lung cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2008;9(4):557-562. https://doi.org/10.1378/chest.132.4_MeetingAbstracts.589
- Sánchez-Lara K, Turcott JG, Juárez E, Guevara P, Núñez-Valencia C, Oñate-Ocaña LF, et al. Association of nutrition parameters including bioelectrical impedance and systemic inflammatory response with quality of life and prognosis in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a prospective study. *Nutr Cancer*. 2012;64(4):526-534. <https://doi.org/10.1080/01635581.2012.668744>
- Wong CJ. Involuntary weight loss. *Med Clin North Am*. 2014;98(3):625-643. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2014.01.012>
- Bye A, Sjoblom B, Wentzel-Larsen T, Gronberg BH, Baracos VE, Hjermstad MJ, et al. Muscle mass and association to quality of life in non-small cell lung cancer patients. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017;8(5):759-767. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12206>
- Scott HR, McMillan DC, Brown DJ, Forrest LM, McArdle CS, Milroy R. A prospective study of the impact of weight loss and the systemic inflammatory response on quality of life in patients with inoperable non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2003;40(3):295-299. [https://doi.org/10.1016/S0169-5002\(03\)00077-1](https://doi.org/10.1016/S0169-5002(03)00077-1)
- O'Donoghue N, Shrotriya S, Aktas A, Hüllihen B, Ayvaz S, Estfan B, et al. Clinical significance of weight changes at diagnosis in solid tumours. *Support Care Cancer*. 2019;27(7):2725-2733. <https://doi.org/10.1007/s00520-018-4551-0>
- LeBlanc TW, Nipp RD, Rushing CN, Samsa GP, Locke SC, Kamal AH, et al. Correlation between the international consensus definition of the Cancer Anorexia-Cachexia Syndrome (CACS) and patient-centered outcomes in advanced non-small cell lung cancer. *J Pain Symptom Manage*. 2015;49(4):680-689. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2014.09.008>
- Patel JD, Pereira JR, Chen J, Liu J, Guba SC, John WJ, et al. Relationship between efficacy outcomes and weight gain during treatment of advanced, non-squamous, non-small-cell lung cancer patients. *Ann Oncol*. 2016;27(8):1612-1619. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw211>
- Blauwhoff-Buskermolen S, Ruijgrok C, Ostelo RW, de Vet HCW, Verheul HMW, de van der Schueren MAE, et al. The assessment of anorexia in patients with cancer: cut-off values for the FAACT-A/CS and the VAS for appetite. *Support Care Cancer*. 2016;24(2):661-666. <https://doi.org/10.1007/s00520-015-2826-2>
- Laviano A, Meguid MM, Rossi-Fanelli F. Cancer anorexia: clinical implications, pathogenesis, and therapeutic strategies. *Lancet Oncol*. 2003;4(11):686-694. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(03\)01247-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(03)01247-6)
- Argilés JM, Busquets S, Toledo M, López-Soriano FJ. The role of cytokines in cancer cachexia. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2009;3(4):263-268. <https://doi.org/10.1097/SPC.0b013e3283311d09>
- Masel EK, Berghoff AS, Füreder LM, Heicappell P, Schlieter F, Widhalm G, et al. Decreased body mass index is associated with impaired survival in lung cancer patients with brain metastases: A retrospective analysis of 624 patients. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2017;26(6):10.1111/ecc.12707. <https://doi.org/10.1111/ecc.12707>
- Watte G, Nunes CHA, Sidney-Filho LA, Zanon M, Altmayer SPL, Pacini GS, et al. Proportional weight loss in six months as a risk factor for mortality in stage IV non-small cell lung cancer. *J Bras Pneumol*. 2018;44(6):505-509. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562018000000023>
- Bowden JCS, Williams LJ, Simms A, Price A, Campbell S, Fallon MT, et al. Prediction of 90 Day and Overall Survival after Chemoradiotherapy for Lung Cancer: Role of Performance Status and Body Composition. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2017;29(9):576-584.
- Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Vidal PM, Camilo ME. Cancer: disease and nutrition are key determinants of patients' quality of life. *Support Care Cancer*. 2004;12(4):246-252. <https://doi.org/10.1007/s00520-003-0568-z>
- Teunissen SC, Wesker W, Kruitwagen C, de Haes HC, Voest EE, de Graeff A. Symptom prevalence in patients with incurable cancer: a systematic review. *J Pain Symptom Manage*. 2007;34(1):94-104. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2006.10.015>
- Nichols L, Saunders R, Knollmann FD. Causes of death of patients with lung cancer. *Arch Pathol Lab Med*. 2012;136(12):1552-1557. <https://doi.org/10.5858/arpa.2011-0521-OA>